

Universitätsklinik Balgrist, Zürich

Klinik für Orthopädie

Direktor: Prof. Dr. med. Mazda Farshad

---

Betreuung der Masterarbeit: Dr. med. José Spirig

Leitung der Masterarbeit: Prof. Dr. med. Mazda Farshad

**Projektantrag:**

**Patientenspezifische Template-geführte Pedikelinstrumentation versus  
Fluoroskopie-geführte „Free-hand-technique“ – eine randomisierte prospektive  
Studie.**

**MASTERARBEIT**

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Medicine (M Med) der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Shayan Golshani (Matrikelnummer: 10-757-458)

Kalenderjahr 2017

## **Inhaltsverzeichnis**

1.	Begleittext .....	- 3 -
1.1.	Zusammenfassung .....	- 3 -
1.2.	Einleitung und Fragestellung .....	- 3 -
1.3.	Material und Methoden .....	- 4 -
1.4.	Resultate .....	- 5 -
1.5.	Diskussion und Konklusion .....	- 5 -
1.6.	Eigenanteil .....	- 6 -
1.7.	Referenzen .....	- 6 -
2.	Projektantrag .....	- 9 -
3.	Danksagung .....	- 49 -
4.	Lebenslauf .....	- 50 -
5.	Erklärung .....	- 51 -

# 1 Begleittext

## 1.1 Zusammenfassung

Die dorsale Instrumentierung transpedikulärer Schrauben hat sich bei der Therapie bestimmter fortgeschrittener Wirbelsäulenerkrankungen zum Goldstandard entwickelt.<sup>1-7</sup> Ein zentraler Schritt im Operationsansatz besteht in der anatomisch korrekten Platzierung der transpedikulären Schrauben. Der aktuelle konventionelle Ansatz erlaubt die Bestimmung der Position, der Länge und des Durchmessers der Schrauben anhand von präoperativer und intraoperativer, zweidimensionaler Bildgebung mittels Röntgen und des intraoperativen Befundes. Diese Methode bietet daher nicht die vollständige räumliche Ansicht der knöchernen Strukturen und deren Oberflächenrelief.

Zur Optimierung der Genauigkeit der Platzierung der transpedikulären Schrauben, wurde von der Firma Medacta International SA das MySpine System entwickelt. Dabei handelt es sich um ein auf den Patienten individuell abgestimmtes Führungssystem bestehend aus dreidimensional gedruckten Guides für die Verwendung der Pedikelschrauben. Diese Guides werden anhand präoperativer Computertomographiedaten der Patientenwirbelsäule mittels 3D-Druckertechnologie erstellt und lassen sich intraoperativ auf die dargestellte knöcherne Anatomie der Wirbelsäule dorsal aufsetzen. Somit erlauben sie eine transpedikuläre Platzierung der Schrauben, wie sie zuvor vom Chirurgen am Computermodell simuliert und festgelegt wurde.

Bisher durchgeführte Studien mit sogenannten „Patient-specific templates“ wurden entweder an Kadavern oder in stark begrenzter Fallzahl durchgeführt<sup>8-33</sup>. Trotz der geringen Anzahl an Studien, lässt sich in vielen Studien eine deutliche Überlegenheit in der Präzision der Schraubenlage durch die Verwendung eines solchen Führungssystems eruieren. Diese Führungsschablonen verwenden ein Dreipunkte-Abstützungssystem, welches sich bereits in zwei Kadaverstudien und in einer kleinen nicht randomisierten klinischen Studie gut bewährt hat.<sup>8,20,32,34</sup>

Dieser Antrag umfasst die erste randomisierte teilverblindete klinische Studie mit einem längerfristigen Beobachtungszeitraum und einer erweiterten Fallzahl.

## 1.2 Einleitung und Fragestellung

Die Therapie degenerativer, traumatischer und deformierender Wirbelsäulenerkrankungen gestaltet sich in der Klinik oft als beschwehrlicher und teilweise komplexer Prozess, bei dem in erster Linie sowohl die Behandlung von Schmerzen, als auch die Vermeidung neuronaler Defizite im Vordergrund steht.<sup>3,8,35,36</sup> Beim Fortschreiten dieser Wirbelsäulenerkrankungen bleibt als Ultima Ratio oft nur die dorsale Instrumentierung mit transpedikulären Schrauben zur Fusion von Wirbelkörpern, die Spondylodese, welche sich zum Goldstandard entwickelt hat.

Die konventionelle Operationstechnik besteht hierbei aus der intraoperativen visuellen Identifizierung der anatomischen Eintrittspunkte, der anschliessenden Eröffnung der Kortikalis, dem Tunnelieren der Spongiosa und dem definitiven Einbringen der Schraube durch den Pedikel in den Wirbelkörper. Dabei wird die Länge und der Durchmesser der transpedikulären Schraube, sowie dessen Winkel zum Wirbelkörper vom Operateur unter Einbezug der präoperativen Bildgebung mittels Röntgen und dem intraoperativen Befund festgelegt. Die Schraubenköpfe werden dann mit Längsstäben verbunden. Somit kann das Segment für die Dekompression von nervalen Strukturen distrahiert und fixiert werden. Nach ausreichender Dekompression kann im Anschluss je nach Operationsplanung ein sogenannter Cage, ein mit autologer Knochensubstanz gefüllter Käfig, in den Intervertebralraum eingeführt werden. Dies unterstützt die Fusion des Wirbelsegments. Nach einbringen des Cages wird er durch Kompression und Fixation des Segments festgeklemmt.<sup>35</sup>

Von zentraler Bedeutung ist bei der Spondylodese die anatomisch korrekte Platzierung der transpedikulären Schrauben. Diese muss unter Erhaltung der knöchernen Integrität der Pedikelwand und der Kortikalis erfolgen, um eine ausreichende biomechanische Stabilität für der Wirbelkörperfusion zu gewährleisten. Essentiell ist des Weiteren neben der korrekten Position der Schrauben, auch deren Länge und Durchmesser. So sollte die Schraubenspitze aus biomechanischen Gründen möglichst den vorderen Drittel des Wirbelkörpers erreichen. Der Schraubendurchmesser sollte möglichst gross sein, jedoch nicht den Pedikel sprengen oder übertreten. Resultierend wird eine biomechanisch optimierte Kraftverteilung und die Verhinderung neuraler Kompromittierungen erzielt.

Schraubenfehlanlagen können einerseits zwar asymptomatisch sein, andererseits aber sowohl zu ernsthaften vaskulären und neurologischen Komplikationen führen. Zusätzlich kann die biomechanische Stabilität der Konstruktion gesamthaft gefährdet werden, was in weiterführenden Komplikationen resultieren kann.

Die patientenspezifische Instrumentation erlaubt es nun die Schraubenlänge und –dicke wie auch deren genauen Position mittels ComputermodeLL zu planen. Intraoperativ können anschliessend die geplanten Schrauben mittels sterilen Führungs-Schablonen genauestens platziert werden. Die verbesserte Präzision dieser Methode wurde bisher noch nicht in randomisierten klinischen Studien gezeigt.

Das primäre Ziel der Studie ist es deshalb zu ermitteln, ob die anatomische Präzision der Schraubenanlagen mit dem “MySpine System” gegenüber der konventionellen Methode auch im klinischen Setting Vorteile erbringt. Hierbei werden begleitende Parameter wie der intraoperative Zeitaufwand, die kummulative Strahlenbelastung, der intraoperative Blutverlust, intra- sowie postoperative Pedikelfrakturen, Implantatlockerungen, Infektionen, Pseudoarthrosen und allfällige Reoperationen im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren untersucht.

### **1.3 Material und Methoden**

Die Indikation für eine Spondylodese wird unabhängig von der Studie in der Sprechstunde in der Abteilung für Wirbelsäulenchirurgie der Universitätsklinik Balgrist gestellt. Die Patientinnen und Patienten, bei denen die Indikation für eine Spondylodese gegeben ist, werden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen. Anschliessend erfolgt die Randomisierung unter Verblindung der Patienten in die MySpine und in die konventionelle Gruppe.

Präoperativ werden anhand einer Computertomographie der Wirbelsäule die Eintrittspunkte, Schraubengrösse und –länge, sowie der Winkel der Schrauben in der sagittalen und axialen Ebene am Computer durch den Chirurgen geplant. Mittels Software von Medacta International SA wird in der MySpine Gruppe eine dreidimensionale, digitale Rekonstruktion der Wirbelsäule erstellt, welche zur Planung der Eintrittspunkte, der Schraubengrösse- und –länge, sowie der Winkel der Schrauben sagittal und axial durch den Chirurgen dient. Mit diesen Planungsdateien werden für die einzelnen Wirbel dreidimensionale Schablonen mit Führungskanälen angefertigt, die sich von dorsal an die knöcherne Anatomie des Patienten anlegen lassen und so die Eintrittspunkte sowie die Schraubenrichtung vorgeben.<sup>32</sup>

Intraoperativ werden die Patienten in Bauchlage über einen dorsalen Zugang operiert. Nach der Präparation der Dornfortsätze, Wirbelbögen, Wirbelgelenke und Querfortsätze, unter Freilegung der autochthonen Rückenmuskulatur, werden je nach Randomisierung die Schrauben entweder konventionell oder mittels MySpine System implantiert.

Bei der konventionellen, freihändigen (fluoroskopisch-kontrollierten) Methode wird der Eintrittspunkt der transpedikulären Schrauben visualisiert. Danach erfolgt die Eröffnung der Kortikalis mittels Phrim und Tunnelierung der Spongiosa mittels Ahle unter optionaler fluoroskopischer Kontrolle. Mit einem Pedikelfühler wird die Tiefe des Kanals und die knöcherne Integrität identifiziert. Zuletzt erfolgt das Einbringen der Pedikelschraube mit den gewünschten Massen.

Beim MySpine System werden die Guides auf die knöchernen Kontaktpunkte aufgelegt. Danach erfolgt die Eröffnung der Kortikalis und die Tunnelierung der Spongiosa mittels Ahle über die Guides. Mit dem Pedikelfühler wird anschliessend die knöcherne Integrität der Pedikelfwand überprüft. Zuletzt erfolgt auch hier das Einbringen der Pedikelschraube, welche anhand der Planung zuvor vordefiniert wurde.

Die Spondylodese wird nach gesetzten Schrauben in gewohnter Art und Weise fortgesetzt.

In der postoperativen Computertomographie wird die Anzahl Pedikelperforationen festgestellt und deren Ausmass nach der vereinfachten Laine-Klassifikation eingeteilt, wobei folgende Grade unterschieden werden: Grad A =  $<2$  mm („safe zone“), Grad B = 2–4 mm, Grad C =  $>4$  mm.<sup>37</sup>

Die Ergebnisse werden mit der Frage ausgewertet, ob zwischen den beiden Techniken hinsichtlich Pedikelperforationen signifikante Unterschiede bestehen. Zudem wird deren Ausmass verglichen. Neben der individuellen Strahlenbelastung (kumulative Bestrahlungszeit in Sekunden und Bestrahlungsdosis in cGy) soll auch die Zeit für die dorsale Instrumentierung für jedes der beiden Systeme pro Operateur gemessen und ausgewertet werden, beginnend von der Auflage des ersten Guides bzw. der ersten freihändigen Pedikeleröffnung bis zum Setzen der letzten Schraube.<sup>38</sup>

In den postoperativen Verlaufskontrollen wird zudem das Outcome mittels Schmerzregistrierung, ODI-Score und Komplikationserfassung (Infektionen, Pedikelfrakturen, Implantatlockerungen, Pseudoarthrose, Reoperationen) erfasst und statistisch ausgewertet.

## **1.4 Resultate**

Da es sich bei dieser Masterarbeit um einen Projektantrag handelt, liegen keine klinischen Studienresultate vor. Allerdings wurde der Antrag von der schweizerischen Ethikkommission, Swissethics, angenommen und das Projekt kann gemäss Zeitplan unter Einbezug aller Parameter durchgeführt werden.

Zu erwartende Resultate werden im nachfolgenden Kapitel Diskussion und Konklusion“ erläutert.

## **1.5 Diskussion und Konklusion**

In den bereits durchgeführten Studien an Kadavern konnte eine signifikante Optimierung der anatomischen Präzision hinsichtlich der Schraubenlage nachgewiesen werden. Durch diese positiven Studienergebnisse wird ebenfalls eine Verbesserung des Outcomes bei Spondylodese für Patienten erhofft. Komplikationen wie Schraubenfehlagen sollen mit dem MySpine System reduziert werden. Desweiteren könnten auch Operationszeit, Blutungsmenge, Reoperationsraten sowie postoperative Schmerzen günstig beeinflusst werden.

Der einzige zu erwartende Kontrapunkt, ist eine erhöhte Strahlenbelastung für den Patienten, da zur Planung zwingend ein präoperatives CT notwendig ist wohingegen in der gewöhnlichen Technik manchmal darauf verzichtet werden kann. Ggf. kann dies jedoch durch eine reduzierte intraoperative Strahlenmenge beim Benutzen des Bildverstärkers kompensiert werden. Dies wird auch im Antrag bei Swissethics ausführlich thematisiert und diskutiert wurde.

Hinsichtlich der Operationszeit wurde in der Kadaverstudie von Prof Dr. med. Farshad et al. eine zusätzliche Schwankung in Abhängigkeit der Operationserfahrung des Chirurgen festgestellt.<sup>8</sup> Da für diese Studie ein erfahrenes Team aus Chirurgen, welche allesamt in die Studie eingebunden sind, die Spondylodese durchführen wird, kann diese Fluktuation auf ein Minimum reduziert werden.

Das MySpine System bietet durch die sorgfältige und detailliert visualisierte präoperative Planung die Möglichkeit transpedikuläre Schrauben im Rahmen der Spondylodese präziser zu platzieren. Sollte sich in der durchzuführenden klinischen Studie eine signifikante Besserung

des Outcomes präsentieren, so können schlussendlich die Reoperationsrate und die perioperativen Komplikationen reduziert werden.

Für die Zukunft der Spondylodese rücken damit Führungssysteme mit 3D-Druckertechnologie in den Fokus.<sup>39</sup> Sie ermöglichen eine individuelle und anatomisch präzisere Anpassung der Operation und erhöhen damit die Wahrscheinlichkeit einer komplikationslosen Genesung. Für den Patienten bedeutet dies in erster Linie eine effizientere Genesung bei gleichzeitiger Minimierung nervaler Kompromittierungen und damit verbundenen Einschränkungen bei der Rehabilitation.

## 1.6 Eigenanteil

Der Student hat im Rahmen des Projektantrags den Studienablauf geplant und die zu untersuchenden Parameter definiert. Hierbei hat er sich durch Literaturrecherchen sowie intraoperativen Teachings intensiv mit den Grundlagen der Spondylodese auseinandergesetzt. Somit konnte der Student im Rahmen der Gesamtstudie erfolgreich den Ethikantrag an Swissethics stellen. Zudem hat der Student den internen Projektantrag zur Finanzierung der Studie eingereicht.

## 1.7 Referenzen

1. Kim YJ, Lenke LG, Kim J, et al. Comparative analysis of pedicle screw versus hybrid instrumentation in posterior spinal fusion of adolescent idiopathic scoliosis. Spine (Phila Pa 1976) 2006;31:291-8.
2. Dobbs MB, Lenke LG, Kim YJ, Kamath G, Peelle MW, Bridwell KH. Selective posterior thoracic fusions for adolescent idiopathic scoliosis: comparison of hooks versus pedicle screws. Spine (Phila Pa 1976) 2006;31:2400-4.
3. Potter BK, Kuklo TR, Lenke LG. Radiographic outcomes of anterior spinal fusion versus posterior spinal fusion with thoracic pedicle screws for treatment of Lenke Type I adolescent idiopathic scoliosis curves. Spine (Phila Pa 1976) 2005;30:1859-66.
4. Kim YJ, Lenke LG, Bridwell KH, et al. Proximal junctional kyphosis in adolescent idiopathic scoliosis after 3 different types of posterior segmental spinal instrumentation and fusions: incidence and risk factor analysis of 410 cases. Spine (Phila Pa 1976) 2007;32:2731-8.
5. Wu X, Yang S, Xu W, et al. Comparative intermediate and long-term results of pedicle screw and hook instrumentation in posterior correction and fusion of idiopathic thoracic scoliosis. J Spinal Disord Tech 2010;23:467-73.
6. Kim YJ, Lenke LG, Cho SK, Bridwell KH, Sides B, Blanke K. Comparative analysis of pedicle screw versus hook instrumentation in posterior spinal fusion of adolescent idiopathic scoliosis. Spine (Phila Pa 1976) 2004;29:2040-8.
7. Qiu GX, Zhang JG, Wang YP, et al. [Comparative analysis of pedicle screw versus hybrid instrumentation in posterior spinal fusion of adolescent idiopathic scoliosis]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2007;45:1246-9.
8. Farshad M, Betz M, Farshad-Amacker NA, Moser M. Accuracy of patient-specific template-guided vs. free-hand fluoroscopically controlled pedicle screw placement in the thoracic and lumbar spine: a randomized cadaveric study. Eur Spine J 2017;26:738-49.
9. Kim SB, Won Y, Yoo HJ, et al. Unilateral Spinous Process Non-Covering Hook Type Patient-Specific drill template for thoracic pedicle screw fixation: A Pilot Clinical Trial and Template Classification. Spine (Phila Pa 1976) 2017.
10. Goffin J, Van Brussel K, Martens K, Vander Sloten J, Van Audekercke R, Smet MH. Three-dimensional computed tomography-based, personalized drill guide for posterior cervical stabilization at C1-C2. Spine (Phila Pa 1976) 2001;26:1343-7.

11. Kaneyama S, Sugawara T, Sumi M. Safe and accurate midcervical pedicle screw insertion procedure with the patient-specific screw guide template system. *Spine (Phila Pa 1976)* 2015;40:E341-8.
12. Lu S, Xu YQ, Zhang YZ, et al. Rapid prototyping drill guide template for lumbar pedicle screw placement. *Chin J Traumatol* 2009;12:177-80.
13. Owen BD, Christensen GE, Reinhardt JM, Ryken TC. Rapid prototype patient-specific drill template for cervical pedicle screw placement. *Comput Aided Surg* 2007;12:303-8.
14. Ferrari V, Parchi P, Condino S, et al. An optimal design for patient-specific templates for pedicle spine screws placement. *Int J Med Robot* 2013;9:298-304.
15. Bundoc RC, Delgado GG, Grozman SA. A Novel Patient-Specific Drill Guide Template for Pedicle Screw Insertion into the Subaxial Cervical Spine Utilizing Stereolithographic Modelling: An In Vitro Study. *Asian Spine J* 2017;11:4-14.
16. Ma T, Xu YQ, Cheng YB, et al. A novel computer-assisted drill guide template for thoracic pedicle screw placement: a cadaveric study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2012;132:65-72.
17. Lu S, Xu YQ, Zhang YZ, et al. A novel computer-assisted drill guide template for lumbar pedicle screw placement: a cadaveric and clinical study. *Int J Med Robot* 2009;5:184-91.
18. Sugawara T, Higashiyama N, Kaneyama S, et al. Multistep pedicle screw insertion procedure with patient-specific lamina fit-and-lock templates for the thoracic spine: clinical article. *J Neurosurg Spine* 2013;19:185-90.
19. Merc M, Drstvensek I, Vogrin M, Brajlilh T, Recnik G. A multi-level rapid prototyping drill guide template reduces the perforation risk of pedicle screw placement in the lumbar and sacral spine. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013;133:893-9.
20. Merc M, Recnik G, Krajnc Z. Lumbar and sacral pedicle screw placement using a template does not improve the midterm pain and disability outcome in comparison with free-hand method. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2017;27:583-9.
21. Merc M, Drstvensek I, Vogrin M, Brajlilh T, Friedrich T, Recnik G. Error rate of multi-level rapid prototyping trajectories for pedicle screw placement in lumbar and sacral spine. *Chin J Traumatol* 2014;17:261-6.
22. Hu Y, Yuan ZS, Spiker WR, et al. Deviation analysis of C2 translaminar screw placement assisted by a novel rapid prototyping drill template: a cadaveric study. *Eur Spine J* 2013;22:2770-6.
23. Hu Y, Yuan ZS, Kepler CK, et al. Deviation analysis of atlantoaxial pedicle screws assisted by a drill template. *Orthopedics* 2014;37:e420-7.
24. Birnbaum K, Schkommodau E, Decker N, Prescher A, Klapper U, Radermacher K. Computer-assisted orthopedic surgery with individual templates and comparison to conventional operation method. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26:365-70.
25. Radermacher K, Portheine F, Anton M, et al. Computer assisted orthopaedic surgery with image based individual templates. *Clin Orthop Relat Res* 1998:28-38.
26. Hu Y, Yuan ZS, Spiker WR, et al. A comparative study on the accuracy of pedicle screw placement assisted by personalized rapid prototyping template between pre- and post-operation in patients with relatively normal mid-upper thoracic spine. *Eur Spine J* 2016;25:1706-15.
27. Naddeo F, Cataldo E, Naddeo A, Cappetti N, Narciso N. An automatic and patient-specific algorithm to design the optimal insertion direction of pedicle screws for spine surgery templates. *Med Biol Eng Comput* 2017.
28. Yu Z, Zhang G, Chen X, et al. Application of a novel 3D drill template for cervical pedicle screw tunnel design: a cadaveric study. *Eur Spine J* 2017.

29. Takemoto M, Fujibayashi S, Ota E, et al. Additive-manufactured patient-specific titanium templates for thoracic pedicle screw placement: novel design with reduced contact area. *Eur Spine J* 2016;25:1698-705.
30. Jiang L, Dong L, Tan M, Yang F, Yi P, Tang X. Accuracy assessment of atlantoaxial pedicle screws assisted by a novel drill guide template. *Arch Orthop Trauma Surg* 2016;136:1483-90.
31. Lu S, Zhang YZ, Wang Z, et al. Accuracy and efficacy of thoracic pedicle screws in scoliosis with patient-specific drill template. *Med Biol Eng Comput* 2012;50:751-8.
32. Lamartina C, Cecchinato R, Fekete Z, Lipari A, Fiechter M, Berjano P. Pedicle screw placement accuracy in thoracic and lumbar spinal surgery with a patient-matched targeting guide: a cadaveric study. *Eur Spine J* 2015;24 Suppl 7:937-41.
33. Putzier M, Strube P, Cecchinato R, Lamartina C, Hoff EK. A New Navigational Tool for Pedicle Screw Placement in Patients With Severe Scoliosis: A Pilot Study to Prove Feasibility, Accuracy, and Identify Operative Challenges. *Clin Spine Surg* 2017;30:E430-E9.
34. Elmi-Terander A, Skulason H, Söderman M, et al. Surgical Navigation Technology Based on Augmented Reality and Integrated 3D Intraoperative Imaging: A Spine Cadaveric Feasibility and Accuracy Study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2016;41:E1303-E11.
35. Scharf H-PH, Rüter AH, Pohlemann TH, Marzi IH, Kohn DH, Günther K-PH. *Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2 ed: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2011.
36. Etemadifar MR, Hadi A, Masouleh MF. Posterolateral instrumented fusion with and without transforaminal lumbar interbody fusion for the treatment of adult isthmic spondylolisthesis: A randomized clinical trial with 2-year follow-up. *J Craniovertebr Junction Spine* 2016;7:43-9.
37. Laine T, Lund T, Ylikoski M, Lohikoski J, Schlenszka D. Accuracy of pedicle screw insertion with and without computer assistance: a randomised controlled clinical study in 100 consecutive patients. *Eur Spine J* 2000;9:235-40.
38. Richards PJ, George J, Metelko M, Brown M. Spine computed tomography doses and cancer induction. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35:430-3.
39. Noriega DC, Hernández-Ramajo R, Rodríguez-Monsalve Milano F, et al. Risk-benefit analysis of navigation techniques for vertebral transpedicular instrumentation: a prospective study. *Spine J* 2017;17:70-5.



## 2 Projektantrag

# Prüfplan

### ***PATIENT SPECIFIC TEMPLATE GUIDED PEDICLE INSTRUMENTATION VERSUS THE FLUOROSCOPY GUIDED FREE HAND TECHNIQUE – A RANDOMIZED PROSPECTIVE TRIAL***

<b>Studientyp:</b>	Klinischer Versuch mit einem Medizinprodukt
<b>Studienkategorie:</b>	KlinV Kategorie A
<b>Studienregistration:</b>	clinicaltrials.gov / SNTCP
<b>Sponsor-Prüfperson und verantwortliche Prüfperson:</b>	PD Dr. med. Mazda Farshad Universitätsklinik Balgrist Forchstrasse 340 CH-8008 Zürich
<b>Studienprodukt:</b>	MEDACTA Spine devices & orthopaedic implants
<b>Prüfplan-Version und Datum:</b>	V1.1, 01.12.2016

#### VERTRAULICH

Die Informationen in diesem Prüfplan sind streng vertraulich und Eigentum der Universitätsklinik Balgrist. Sie dienen zur Information der Prüfpersonen, der weiteren am klinischen Versuch beteiligten Personen und der Ethikkommissionen und der Zulassungsbehörden. Dieser Prüfplan darf ohne Zustimmung der Universitätsklinik Balgrist nicht - ganz oder in Teilen - vervielfältigt werden und nicht an Unbeteiligte weitergegeben werden.

## **Unterschriftenseite**

**Studientitel**

**Patient specific template guided pedicle  
instrumentation versus the fluoroscopy guided free  
hand technique – a randomized prospective trial**

### **Sponsor-Prüfperson (Verantwortliche Prüfperson):**

Dieser Prüfplan Version 1.1 vom 01.12.2016 ist nach einer kritischen Durchsicht von der Sponsor-Prüfperson und dem verantwortlichen Statistiker genehmigt worden. Die Studie wird nach dem vorliegenden Prüfplan, der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki, ICH-GCP Richtlinie oder ISO Norm 14155 und den nationalen Richtlinien und Gesetzgebungen durchgeführt.

Sponsor-Prüfperson:

PD. Dr.med. Mazda Farshad

---

Ort/Datum

---

Unterschrift

## **Verantwortliche Prüfperson am lokalen Versuchszentrum:**

Ich habe dieses Studienprotokoll Version 1.1 vom 01.12.2016 gelesen und verstanden und stimme der Durchführung der Studie gemäss diesem Protokoll, der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki, ICH-GCP Richtlinien oder ISO Norm 14155 und den nationalen Richtlinien und Gesetzgebungen zu.

Studienzentrum	Universitätsklinik Balgrist Forchstrasse 340, 8008 Zürich
<b>Verantwortliche Prüfperson</b>	PD Dr.med. Mazda Farshad

---

Ort/Datum

---

Unterschrift

## Inhaltsverzeichnis

UNTERSCHRIFTENSEITE .....	- 10 -
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	- 21 -
VISITENPLAN .....	- 22 -
2.1 PRÜFPERSON UND ADMINISTRATIVE STRUKTUR DER STUDIE.....	- 23 -
2.1.1 SPONSOR, SPONSOR-PRÜFPERSON (HAUPTVERANTWORTLICHE PRÜFPERSON) .....	- 23 -
2.1.2 VERANTWORTLICHE PRÜFPERSON(EN) / STUDIENZENTREN.....	- 23 -
2.1.3 STATISTIKER.....	- 23 -
2.1.4 LABOR.....	- 23 -
2.1.5 MONITORING INSTITUTION .....	- 23 -
2.2 ETHISCHE UND REGULATORISCHE ASPEKTE .....	- 23 -
2.2.1 REGISTRIERUNG .....	- 24 -
2.2.2 KATEGORISIERUNG DER STUDIE .....	- 24 -
2.2.3 ETHIKKOMMISSION (EK).....	- 24 -
2.2.4 ZUSTÄNDIGE BEHÖRDEN .....	- 24 -
2.2.5 DURCHFÜHRUNG DER STUDIE NACH ETHISCHEN RICHTLINIEN.....	- 24 -
2.2.6 INTERESSENERKLÄRUNG - DECLARATION OF INTEREST .....	- 24 -
2.2.7 PATIENTENINFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG.....	- 24 -
2.2.8 VERTRAULICHKEIT DER TEILNEHMERDATEN.....	- 25 -
2.2.9 VORZEITIGE BEENDIGUNG DER STUDIE .....	- 25 -
2.2.10 PROTOKOLL AMENDEMENTS .....	- 25 -
2.3 EINLEITUNG .....	- 26 -
2.3.1 HINTERGRUND UND RATIONALE .....	- 26 -
2.3.2 ZU PRÜFENDES MEDIZINPRODUKT UND INDIKATION .....	- 27 -
2.3.3 PRE-KLINISCHE UND KLINISCHE DATEN .....	- 27 -
2.3.4 ERKLÄRUNG FÜR DIE WAHL DES VERGLEICHSPRODUKTES (ODER PLACEBO) .....	- 27 -
2.3.5 RISIKO/NUTZEN ANALYSE.....	- 27 -
2.3.6 STUDIENPOPULATION .....	- 28 -
2.4 ZIELSETZUNG DER STUDIE .....	- 28 -
2.4.1 HAUPTZIEL .....	- 28 -
2.4.2 PRIMÄRES ZIEL.....	- 29 -
2.4.3 SEKUNDÄRES ZIEL.....	- 29 -
2.4.4 SICHERHEITSZIELE .....	- 29 -
2.5 ZIELGRÖSSEN DER STUDIE.....	- 29 -
2.5.1 PRIMÄRE ZIELGRÖSSE.....	- 29 -
2.5.2 SEKUNDÄRE ZIELGRÖSSEN .....	- 29 -
2.5.3 SICHERHEITSZIELGRÖSSEN .....	- 29 -

2.6	DESIGN UND ABLAUF DER STUDIE.....	30 -
2.6.1	GENERELLES DESIGN UND BEGRÜNDUNG DES DESIGNS.....	30 -
2.6.2	STUDIENDAUER UND ZEITPLANUNG.....	33 -
2.6.3	METHODEN ZUR BIAS-MINIMIERUNG .....	33 -
2.6.4	ENTBLINDUNG .....	33 -
2.7	PRÜFPOPULATION .....	33 -
2.7.1	EIGNUNGSKRITERIEN.....	33 -
2.7.2	REKRUTIERUNG UND SCREENING .....	34 -
2.7.3	ZUORDNUNG ZU STUDIENGRUPPEN .....	34 -
2.7.4	VORZEITIGER STUDIENABBRUCH EINES TEILNEHMERS.....	34 -
2.8	STUDIENINTERVENTION .....	35 -
2.8.1	IDENTITÄT DES ZU PRÜFENDEN MEDIZINPRODUKTES.....	35 -
2.8.2	ANWENDUNG DER EXPERIMENTELLEN- UND KONTROLLINTERVENTION -	36 -
2.8.3	MODIFIKATIONEN DER DOSIERUNG / DES MEDIZINPRODUKTS .....	36 -
2.8.4	BEHANDLUNGS-COMPLIANCE.....	36 -
2.8.5	DATENERHEBUNG UND NACHFOLGE-UNTERSUCHUNGEN BEI VORZEITIGEM STUDIENABBRUCH .....	36 -
2.8.6	STUDIENSPEZIFISCHE VORBEUGENDE MASSNAHMEN.....	36 -
2.8.7	BEGLEITINTERVENTION(EN).....	36 -
2.8.8	DOKUMENTATION DES MEDIZINPRODUKTS .....	36 -
2.8.9	RÜCKGABE ODER VERNICHTUNG DES ZU PRÜFENDEN MEDIZINPRODUKTES .....	36 -
2.9	VERSUCHSVERFAHREN.....	38 -
2.9.1	ABLAUFPLAN DER STUDIE, TABELLE DER STUDIENMASSNAHMEN...	38 -
2.10	SICHERHEIT .....	39 -
2.10.1	DEFINITION VON (SCHWERWIEGENDEN) UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSEN UND ANDEREN SICHERHEITSRELEVANTEN EREIGNISSEN -	39 -
2.10.2	DOKUMENTATION VON SCHWERWIEGENDEN UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSEN UND ANDEREN SICHERHEITSRELEVANTEN EREIGNISSEN -	40 -
2.10.3	BEURTEILUNG VON (SCHWERWIEGENDEN) UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSEN UND ANDEREN SICHERHEITSRELEVANTEN EREIGNISSEN -	40 -
2.10.4	MELDUNG VON SCHWERWIEGENDEN UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSEN UND ANDEREN SICHERHEITSRELEVANTEN EREIGNISSEN .....	41 -
2.10.5	NACHVERFOLGEN VON (SCHWERWIEGENDEN) UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSEN UND ANDEREN SICHERHEITSRELEVANTEN EREIGNISSEN -	41 -
2.11	STATISTIK.....	41 -
2.11.1	HYPOTHESE .....	41 -
2.11.2	FALLZAHLPLANUNG .....	42 -
2.11.3	STATISTISCHE KRITERIEN ZUR BEENDIGUNG DER STUDIE .....	42 -
2.11.4	GEPLANTE ANALYSEN .....	42 -
2.11.5	UMGANG MIT FEHLENDEN DATEN UND DROP-OUTS.....	43 -
2.12	EIGNUNG PRÜFZENTRUM/-ZENTREN.....	43 -

2.13 QUALITÄTSSICHERUNG UND KONTROLLE .....	- 43 -
2.13.1 DOKUMENTATION UND AUFBEWAHRUNG DER DATEN .....	- 43 -
2.13.2 DATENMANAGEMENT .....	- 45 -
2.13.3 ROUTINE MONITORING .....	- 45 -
2.13.4 AUDITS UND INSPEKTIONEN .....	- 45 -
2.13.5 VERTRAULICHKEIT UND DATENSCHUTZ .....	- 46 -
2.13.6 AUFBEWAHRUNG VON BIOLOGISCHEM MATERIAL UND GESUNDHEITSBEZOGENEN PERSONENDATEN .....	- 46 -
2.14 PUBLIKATION .....	- 46 -
2.15 FINANZIERUNG UND UNTERSTÜTZUNG .....	- 46 -
2.16 VERSICHERUNG .....	- 46 -
2.17 REFERENZEN .....	- 47 -

## SYNOPSIS

<b>Sponsor / Sponsor-Prüfperson</b>	<p>PD Dr. med. Mazda Farshad          Chefarzt Wirbelsäulenchirurgie          Universitätsklinik Balgrist          Forchstrasse 340          8008 Zürich          Schweiz          Tel +41 44 386 11 11          Fax +41 44 386 11 09          wirbelsaeule@balgrist.ch</p>
<b>Studientitel:</b>	<p>Patientenspezifische Template-geführte Pedikelinstrumentation versus Fluoroskopie-geführte „free-hand-technique“ – eine randomisierte prospektive Studie.</p> <p><i>Patient specific template guided pedicle instrumentation versus the fluoroscopy guided free hand technique – a randomized prospective trial</i></p>
<b>Kurzbezeichnung/ Studien ID:</b>	PSI versus freehand pedicle screws
<b>Protokoll-Version und Datum:</b>	1.1 vom 01.12.2016
<b>Registrierung:</b>	<i>clinicaltrials.gov / SNTCP</i>
<b>Kategorie:</b>	Klinischer Versuch mit einem Medizinprodukt der Kategorie A
<b>Klinische Phase:</b>	nicht anwendbar
<b>Hintergrund und Rationale:</b>	<p>Die dorsale Instrumentierung mit transpedikulären Schrauben (Spondylodese) hat sich zum Goldstandard in der Therapie bestimmter fortgeschrittener degenerativer, traumatischer und deformierender Wirbelsäulenerkrankungen entwickelt. Diverse Systeme von unterschiedlichsten Anbietern sind verfügbar, die sich in den verwendeten Materialien und vor allem im dazugehörigen chirurgischen Instrumentarium unterscheiden und weniger in der Operationstechnik selbst. Letztere besteht grundsätzlich in der visuellen Identifizierung der anatomischen Eintrittspunkte, der Eröffnung der Kortikalis, dem Tunnelieren der Spongiosa und dem definitiven Einbringen der Schraube, deren Grösse der Chirurg durch die präoperative Bildgebung mittels Röntgen und dem intraoperativen Befund festlegt. Ergänzend wurden minimalinvasive Systeme entwickelt, die schonendere chirurgische Zugänge erlauben. Navigationsbasierte Systeme verbessern zwar nachweislich die korrekte Schraubenplatzierung, sind aber mit einer erhöhten Strahlenbelastung für den Patienten und auch für das OP-Personal verbunden.</p>

	<p>Von zentraler Bedeutung ist die anatomisch korrekte Platzierung der Schrauben innerhalb der Pedikel unter Erhalt der knöchernen Integrität der Pedikelwand bzw. der Kortikalis. Hierzu muss, abgesehen von der Position der Schrauben, auch deren Länge und Durchmesser korrekt bestimmt werden. Dies führt zu einer biomechanisch optimierten Kraftverteilung und verhindert zugleich nervale Kompromittierungen.</p> <p>Nach dem aktuellen Therapieansatz wird das durch die präoperative und intraoperative Bildgebung gemacht, welche aber nur eine zweidimensionale Ansicht der anatomischen Strukturen ohne deren Oberflächenrelief bietet.</p> <p>Richtwerte der Pedikelschraubendurchmesser betragen hierbei, unabhängig von der individuellen Anatomie des Patienten, laut Basisliteratur, 4mm für die obere Brustwirbelsäule, 5mm für die mittlere und untere Brustwirbelsäule, 5-6mm am thorakolumbalen Übergang und 6-7mm an der Lendenwirbelsäule. [26]</p> <p>Schraubenfehlagen können einerseits zwar asymptomatisch sein, andererseits aber sowohl zu ernsthaften vaskulären und neurologischen Komplikationen führen als auch die biomechanische Stabilität der Konstruktion gesamthaft gefährden.</p> <p>Um die Genauigkeit der Schraubenplatzierung zu erhöhen, wurde von der Firma Medacta International SA das MySpine-System entwickelt. Es handelt sich um ein individuell auf den Patienten abgestimmtes Führungssystem bestehend aus dreidimensional gedruckten <i>Guides</i> für die Verwendung der Medacta Pedikelschrauben (M.U.S.T. - <i>Medacta Unconstrained Screw Technology</i>). Diese <i>Guides</i> werden anhand präoperativer Computertomographiedaten der Patientenwirbelsäule mittels 3D-Druckertechnologie erstellt und lassen sich intraoperativ auf die dargestellte knöcherne Anatomie der Wirbelsäule dorsal aufsetzen. Somit erlauben sie eine transpedikuläre Platzierung der Schrauben, wie sie zuvor vom Chirurgen am Computermodell simuliert und festgelegt wurde (Schraubenlänge und -grösse, Angulation in der axialen und sagittalen Ebene). [3]</p> <p>Das Prinzip der Verwendung von Führungsschablonen zur genaueren Schraubenplatzierung wurde erstmals von Radermacher et al. [24] 1998 publiziert. Später wurde das Prinzip weiterentwickelt um die Verwendbarkeit auf verschiedene Wirbelsäulenregionen auszudehnen und zu verbessern [1–10, 14–23, 27–29]. Die meisten bisherigen Studien wurden an Kadavern durchgeführt. Die wenigen klinischen Studien bestätigen jedoch eine deutliche Überlegenheit in der Präzision der Schraubenlage durch Verwendung eines solchen Führungssystems [8, 15, 18, 21, 23, 27, 29]. Das Design des Führungssystems scheint ein wichtiger Faktor für eine erfolgreiche Anwendung zu sein [4]. Die Führungsschablonen von MySpine (Medacta) verwenden ein Dreipunkte-Abstützungssystem [30], welches sich bereits in zwei Kadaverstudien und in einer kleinen nicht randomisierten klinischen Studie gut bewährt hat [3, 14, 23].</p> <p>Dies wäre die erste randomisierte teilverblindete klinische Studie mit einem längerfristigen Beobachtungszeitraum.</p>
--	---



<b>Ziele:</b>	<p>Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob durch das MySpine System (Medacta International SA) Pedikelschrauben anatomisch genauer eingebracht werden können als durch die konventionelle freihändige Methode unter intraoperativer Fluoroskopie.</p> <p>Zudem fragt sich, ob das ein Vorteil in Hinsicht auf das Outcome des Eingriffs bringt.</p> <p>Weiter gibt es folgende Fragestellungen zu beantworten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bringt das MySpine-System mit einer Planungs-Computertomographie total eine geringere Strahlenbelastung für den Patienten und das OP-Personal im Vergleich zur konventionellen fluoroskopischen Methode mit regelmässiger Durchleuchtung während der Operation?</li> <li>• Führt das MySpine-System zu einer Zeitersparnis in der dorsalen Instrumentierung?</li> <li>• Erzielen Chirurgen mit unterschiedlichem Erfahrungsniveau unter Verwendung des MySpine-Systems ähnliche Ergebnisse als bei der konventionellen fluoroskopischen Methode?</li> <li>• Kann mittels MySpine-Systems die Komplikationsrate (Infektionen, Schraubenfehlagen, Pedikelfrakturen, Lockerung des Implantats) gesenkt werden?</li> </ul>
<b>Primäre Zielgrössen:</b>	Anatomische Genauigkeit der Pedikelschrauben (Intaktheit der pedikulären Kortikalis in 3 Ebenen), postoperativ gemessen via computertomographisch vorhandener oder nicht vorhandener Pedikelperforation und deren Ausmass gemäss der vereinfachten Laine-Klassifikation[13]: Grad A (<2 mm), Grad B (2-4 mm) und Grad C (>4 mm)
<b>Sekundäre Zielgrössen:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intraoperativer Zeitaufwand für die dorsale Instrumentierung</li> <li>• Kummulative Strahlenbelastung</li> <li>• Genauigkeit in Abhängigkeit vom Erfahrungsniveau des Operateurs</li> <li>• Blutverlust</li> <li>• Intra- und postoperative Komplikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pedikelfrakturen</li> <li>○ Implantatlockerung</li> <li>○ Infektionen</li> <li>○ Pseudoarthrosen</li> </ul> </li> <li>• Reoperationen und deren Gründe</li> </ul>
<b>Studiendesign:</b>	Randomisierte, teil-verblindete, prospektive, klinische Studie

<b>Einschluss- / Ausschlusskriterien:</b>	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit degenerativer, traumatischer oder deformierender Wirbelsäulenerkrankung, bei denen unabhängig von der Studie die Indikation für eine Spondylodese gestellt wurde.</li> <li>• Patienten, welche älter als 18 Jahre alt sind</li> <li>• Patienten, welche sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklären</li> </ul> <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyamide-PA 12 - Allergie</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Absicht im Laufe des Versuchs, schwanger zu werden,</li> <li>▪ Ungenügend sichere Kontrazeption definiert als: Frauen im gebärfähigen Alter, welche keine genügend zuverlässige Kontrazeptionsmethode anwenden oder bereit sind diese während des Versuchs anzuwenden. Für sicher gelten orale, injizierbare oder implantierbare Kontrazeptiva, intrauterine empfängnisverhütende Vorrichtungen, oder jegliche anderen Methoden, welche von der Prüfperson im Einzelfall als genügend sicher erachtet werden.</li> <li>▪ Bitte beachten: Frauen mit beidseitiger Ovariectomie, mit oder ohne Hysterektomie und postmenopausale Frauen (&gt;2 Jahre) werden nicht als gebärfähig betrachtet.</li> </ul> </li> <li>• Bekannte oder vermutete Nichteinhaltung des Prüfplans, Drogen- oder Alkoholmissbrauch,</li> <li>• Unfähigkeit der Patientin/des Patienten den Versuchsverfahren zu folgen, z.B. wegen Sprachproblemen, psychischen Erkrankungen, Demenz etc.,</li> <li>• Ausschluss von Prüfperson, ihrer/seiner Familienangehörigen, Angestellten oder anderen abhängigen Personen,</li> </ul>
<b>Methoden:</b>	<p>Die Indikation für eine Spondylodese wird unabhängig von der Studie in der Sprechstunde gestellt.</p> <p>Patienten mit bestehender Indikation werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien eingeschlossen. Anschliessend erfolgt die Randomisierung unter Verblindung der Patienten in die MySpine und konventionelle -Gruppe.</p> <p>Operations-Vorbereitung:</p> <p>Anhand einer Computertomographie werden Eintrittspunkte, Schraubengrösse und –länge, sowie der Winkel der Schrauben in 2 Ebenen (sagittal und axial) am Bildschirm durch den Chirurgen geplant. In der MySpine Gruppe wird mittels Software von Medacta International SA eine dreidimensionale, digitale Rekonstruktion der Wirbelsäule erstellt. Diese dient zur Planung der Eintrittspunkte, der Schraubengrösse und –länge, sowie der Winkel der Schrauben in 2 Ebenen (sagittal und axial) ebenfalls durch den Chirurgen. Anhand dieser Planungsdateien werden für jeden einzelnen Wirbel dreidimensionale Schablonen mit Führungskanälen (Guides) angefertigt, die sich dorsal an die knöcherne Anatomie anlegen lassen und so die Eintrittspunkte sowie die Schraubenrichtung vorgeben. Auch werden Replika der einzelnen Wirbel im 3D-Drucker erstellt.[3]</p>

	<p>Praktische Durchführung:</p> <p>Die Patienten werden in Bauchlage über einen dorsalen Zugang operiert. Nach Präparation der Dornfortsätze, Wirbelbögen und Wirbelgelenke sowie der Querfortsätze werden je nach Randomisierung die Schrauben mit einer der folgenden Methode implantiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Freihändig (fluoroskopisch kontrolliert) → visuelle Identifizierung des Eintrittspunktes, Eröffnung der Kortikalis mittels Phrim und Tunnelierung der Spongiosa mittels Ahle unter optionaler fluoroskopischer Kontrolle, Messung der Tiefe des Kanals und der knöchernen Integrität der Pedikelwand mittels Pedikelfühler, Einbringen der Pedikelschraube mit den gewünschten Massen (Länge und Dicke).</li> <li>• MySpine-System → Auflage der <i>Guides</i> auf die knöchernen Kontaktpunkte, Eröffnung der Kortikalis und Tunnelierung der Spongiosa mittels Ahle über die <i>Guides</i>, Kontrolle der knöchernen Integrität der Pedikelwand mittels Pedikelfühler, Einbringen der anhand der Planung vordefinierten Pedikelschraube.</li> </ul> <p>Dem Operateur steht es frei, ob und wie oft die Schraubenlage mit beiden Systemen intraoperativ im Bildverstärker fluoroskopisch kontrolliert werden soll.</p> <p>Die Operation wird nach gesetzten Schrauben in gewohnter Art und Weise und fortgesetzt.</p> <p>Postoperativ wird von allen Patienten eine Computertomographie des operierten Bereichs erstellt. Anhand dieser Computertomographie soll die Anzahl der Pedikelperforationen sowie deren Ausmass nach der vereinfachten Laine-Klassifikation (2) festgestellt werden, wobei gilt: Grad A = &lt;2 mm („safe zone“), Grad B = 2–4 mm, Grad C = &gt;4 mm.</p> <p>Diese Messergebnisse sollen statistisch ausgewertet werden mit der Frage, ob zwischen den beiden Techniken signifikante Unterschiede bestehen bezüglich der absoluten und individuellen Anzahl an Pedikelperforationen, sowie deren Ausmass (Grad A, B oder C). Es soll auch untersucht werden, ob diese Ergebnisse eine Abhängigkeit vom Erfahrungsniveau des Operateurs zeigen.</p> <p>Neben der individuellen Strahlenbelastung (kumulative Bestrahlungszeit in Sekunden und Bestrahlungsdosis in cGy) soll auch die Zeit für die dorsale Instrumentierung für jedes der beiden Systeme pro Operateur gemessen und ausgewertet werden, beginnend von der Auflage des ersten <i>Guides</i> bzw. der ersten Freihändigen Pedikeleröffnung bis zum Setzen der letzten Schraube.</p> <p>In den folgenden Verlaufskontrollen wird zudem das Outcome mittels Schmerzregistrierung, ODI-Score und Komplikationserfassung (Infektionen, Pedikelfrakturen, Implantatlockerungen, Pseudoarthrose, Reoperationen) erfasst.</p>
--	---

<b>Studienprodukt / Intervention:</b>	Das in der Studie benutzte, bereits klinisch zugelassene MySpine-System von MEDACTA ist eine Führungsschablone für die dorsale Implantation transpedikulärer Schrauben bei Spondylodese-Operationen [30].
<b>Kontroll-Intervention: (falls zutreffend)</b>	Das klinisch bereits geprüfte und zugelassene MySpine-System wird der freihändigen dorsalen Instrumentierung gegenübergestellt, welche sich als Goldstandard bei Spondylodese-Operationen behaupten konnte. Somit wird eine optimale Behandlung des Patienten gewährleistet.
<b>Anzahl der Teilnehmer einschliesslich Begründung:</b>	Es wird eine Power von 90% und ein Signifikanzniveau von 5% angestrebt. Bei einer bekannten signifikanten Schraubenfehlage (>2mm) von mindestens 7% mit der Free-Hand-Technik sowie einer geschätzten Schraubenfehlage von 0-2% mit der MySpine-Technik [3] ergibt sich in der Fallzahlberechnung einen Wert von 66. Wir erwarten deshalb bei 66 Patienten eine ausreichende Aussagekraft. 33 Patienten werden mittels MySpine-System behandelt, 33 mit der konventionellen Methode.
<b>Studiendauer:</b>	Die Rekrutierungsdauer wird, sofern genügend Patienten vorhanden, 6 Monate dauern. Die Datenerhebung dauert für jeden Patienten ab Einschluss in die Studie 24 Monate. Die Datenerhebung dauert somit ca. 30 Monate.
<b>Zeitplan:</b>	02/2017 (FPFV) - bzw. sobald Ethikvotum erhalten 08/2019 (LPLV)
<b>Prüfperson(en):</b>	PD Dr. med. Mazda Farshad Chefarzt Wirbelsäulenchirurgie Universitätsklinik Balgrist Forchstrasse 340 CH-8008 Zürich  Dr. med. José Spirig Oberarzt Wirbelsäulenchirurgie Universitätsklinik Balgrist Forchstrasse 340 CH-8008 Zürich
<b>Studienzentren:</b>	Monozentrisch Universitätsklinik Balgrist
<b>Statistische Analyse:</b>	Geplant ist eine statistische Analyse mittels parametrischer sowie nicht parametrischer Tests gemäss den gängigen Standards. Es wird die Intention-to-treat Analyse benutzt, um ausfallende Daten zu berücksichtigen.
<b>GCP Erklärung:</b>	Dieser klinische Versuch wird unter Einhaltung des Prüfplans, der aktuellen Version der Helsinki-Deklaration, der ISO EN Norm 14155 sowie der nationalen Richtlinien und Gesetzgebungen durchgeführt.

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

SDV	Source Data Verification
SOP	Standard Operating Procedure
TMF	Trial Master File
CRF	Case Report Form (Prüfbogen)
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
GCP	Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis)
IB	Investigator's Brochure/Prüfperson-Information
ICH	International Conference on Harmonization
H0	Null-Hypothese
H1	Alternativ-Hypothese
ISF	Investigator Site File/Prüfzentrums-Ordner
ITT	Intention to Treat
ODI	Oswestry Disability Index
PI	Principal Investigator (Verantwortliche Prüfperson)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SDV	Source Data Verification/Prüfung der Quelldaten
SNCTP	Swiss National Clinical Trial Portal (Schweizer nationales Register für klinische Studien)
SOP	Standard Operating Procedure
TMF	Trial Master File
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analog Scale

# VISITENPLAN

Prüfplanperiode	Screening	Behandlungsperiode (Eingriff am Tag „0“ mit anschliessender Hospitalisation)		Nachbeobachtung (Sprechstunden und Nachkontrollen)			
Intervention	1	2	3	4	5	6	7
Zeitpunkt (Woche, Jahre)	-6-3 W	0	≤1 W	6 W	6 M	1 J	2 J
Prüfteilnehmerinformation und Einwilligung	x						
Ein- /Ausschlusskriterien	x	x					
Randomisierung	x						
Primäre Variablen		x	x	x	x	x	x
Sekundäre Variablen		x	x	x	x	x	x
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	x	x	x	x	x	x	x
Bildgebung (Röntgen, CT)	x		x (CT)	x	x	x	x

## **2.1 PRÜFPERSON UND ADMINISTRATIVE STRUKTUR DER STUDIE**

### **2.1.1 Sponsor, Sponsor-Prüfperson (Hauptverantwortliche Prüfperson)**

Sponsor: PD Dr. med. M. Farshad, MPH, Chefarzt Wirbelsäulenchirurgie, Leiter klinische Forschung Balgrist, Forchstrasse 340, CH-8008 Zürich, Tel +41 44 386 1265, Fax +41 44 386 1269, [mazda.farshad@balgrist.ch](mailto:mazda.farshad@balgrist.ch)

Der Sponsor leitet die Studie. Die Eingriffe werden von der Abteilung der Wirbelsäulenchirurgie durchgeführt. Er stellt die Daten der behandelten Patienten zur Verfügung und prüft abschliessend deren Auswertung. Die Analyse und Interpretation der Ergebnisse werden ebenfalls durch den Sponsor geprüft.

### **2.1.2 Verantwortliche Prüfperson(en) / Studienzentren**

Prüfperson 1: Dr. med. José Miguel Spirig, Oberarzt Wirbelsäulenchirurgie, Forchstrasse 340, CH-8008 Zürich, Tel: +41 (44) 386 57 61, Fax: +41 (44) 386 12 69, [jose.spirig@balgrist.ch](mailto:jose.spirig@balgrist.ch)

Prüfperson 2: PD Dr. med. M. Farshad, MPH, Chefarzt Wirbelsäulenchirurgie, Leiter klinische Forschung Balgrist, Forchstrasse 340, CH-8008 Zürich, Tel +41 44 386 1265, Fax +41 44 386 1269, [mazda.farshad@balgrist.ch](mailto:mazda.farshad@balgrist.ch)

Studienzentrum:        Universitätsklinik Balgrist

### **2.1.3 Statistiker**

PD Dr. med. M. Farshad, MPH, Chefarzt Wirbelsäulenchirurgie, Leiter klinische Forschung Balgrist, Forchstrasse 340, CH-8008 Zürich, Tel +41 44 386 1265, Fax +41 44 386 1269, [mazda.farshad@balgrist.ch](mailto:mazda.farshad@balgrist.ch)

Gewisse Analysen werden an der ISPM Zürich externalisiert.

### **2.1.4 Labor**

Nicht anwendbar

### **2.1.5 Monitoring Institution**

Universitätsklinik Balgrist

UCAR

Forchstrasse 340

CH-8008 Zürich

Siehe Monitoring Plan

## **2.2 ETHISCHE UND REGULATORISCHE ASPEKTE**

Bevor diese Studie durchgeführt wird, ist in Übereinstimmung mit den lokalen gesetzlichen Anforderungen das Protokoll, der Entwurf der Patienteninformation und Einwilligungserklärung zusammen mit den übrigen studienspezifischen Dokumenten zu einer ordnungsgemäss zusammengesetzten, kompetenten Ethikkommission zu übersenden, um eine formale Bewilligung zur Studiendurchführung zu erhalten.

Die Entscheidung der kompetenten Ethikkommission bezüglich der Studiendurchführung wird der Sponsor-Prüfperson schriftlich vor Beginn der Studie mitgeteilt. Die klinische Studie kann

erst beginnen, wenn die Bewilligungen von allen Institutionen vorliegen. Jedwelche Auflagen von der Ethikkommission und Swissmedic müssen umgesetzt werden.

### **2.2.1 Registrierung**

Diese Studie wird im nationalen Schweizer Studienportal SNCTP (<http://www.snctp.ch>) und im internationalen Studienregister ClinicalTrials.gov ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) registriert.

### **2.2.2 Kategorisierung der Studie**

Klinische Versuche mit Medizinprodukten Kategorie A: Das Medizinalprodukt trägt ein Konformitätszeichen und wird gemäss der Gebrauchsanweisung angewendet.

### **2.2.3 Ethikkommission (EK)**

Für den klinischen Versuch wird die Bewilligung der ordnungsgemäss zusammengesetzten kompetenten Ethikkommission eingeholt. Die Berichterstattungspflichten und die dabei vorgegebenen Zeitfenster werden eingehalten. Es werden keine wesentlichen Änderungen am Protokoll vorgenommen werden, ohne dass vorher die Zustimmung der kompetenten Ethikkommission vorliegt. Ausgenommen sind Situationen, in denen unmittelbare Gefahr von den teilnehmenden Personen abzuwenden ist.

Ein vorzeitiger Abbruch oder Unterbruch des klinischen Versuchs wird innerhalb von 15 Tagen gemeldet. Der reguläre Abschluss des klinischen Versuches wird der Ethikkommission innerhalb von 90 Tagen gemeldet und der Schlussbericht innerhalb eines Jahres nach Ende des klinischen Versuchs eingereicht. Amendments werden gemäss Kapitel 2.10. gemeldet.

### **2.2.4 Zuständige Behörden**

Für klinische Versuche mit Medizinprodukten der Kategorie A ist keine Bewilligung der kompetenten Behörde notwendig.

### **2.2.5 Durchführung der Studie nach ethischen Richtlinien**

Diese Studie wird unter Einhaltung der Grundsätze der Europäischen Richtlinie über Medizinprodukte 93/42/EWG, der EN ISO Norm 14155 und 14971, sowie der Schweizerischen Gesetzgebung durchgeführt.

Die Ethikkommission wird gemäss den lokalen Anforderungen mit jährlichen Sicherheitsberichten und Zwischenberichten über den Verlauf des klinischen Versuchs, sowie über das Versuchsende/den Versuchsstopp informiert.

### **2.2.6 Interessenerklärung - Declaration of Interest**

Keine konkurrierenden Interessen. Die geistige, finanzielle und urheberrechtliche Unabhängigkeit ist gewährt.

### **2.2.7 Patienteninformation und Einwilligungserklärung**

Die Prüfperson muss jedem Teilnehmer das Wesen und den Zweck des klinischen Versuches erklären, darüber hinaus die geplanten Massnahmen, die voraussichtliche Dauer, den Nutzen und die möglichen Risiken und möglicherweise auftretende Unannehmlichkeiten. Jeder Teilnehmer muss darüber informiert werden, dass die Teilnahme in einem klinischen Versuch freiwillig ist, sie/er zu jeder Zeit die Teilnahme beenden kann und dass die Rücknahme der Einwilligung ihre/seine nachfolgende medizinische Behandlung/Versorgung nicht beeinträchtigen wird.

Der Studienteilnehmer muss darüber informiert werden, dass ihre/seine Krankenakten ausser von dem behandelnden Arzt von anderen, dazu berechtigten Personen eingesehen werden können.



Allen Studienteilnehmern wird eine Teilnehmerinformation und eine Einwilligungserklärung ausgehändigt, welche die Studie beschreibt und ausreichend Informationen enthält, damit die Teilnehmer eine aufgeklärte Entscheidung über ihre Studienteilnahme treffen können.

Die Teilnehmerinformation und die Einwilligungserklärung werden zusammen mit dem Studienprotokoll zur Durchsicht und Genehmigung der kompetenten Ethikkommission vorgelegt. Die formale Einwilligung eines Teilnehmers muss eingeholt werden, bevor der Teilnehmer an irgendeiner Studienmassnahme teilnimmt. Dazu ist die genehmigte Einwilligungserklärung zu benutzen.

Der Teilnehmer sollte die Information lesen und überdenken, bevor er die Einwilligungserklärung unterschreibt und datiert. Die Einwilligungserklärung muss auch von der Prüfperson oder seinem Stellvertreter unterzeichnet und datiert werden und wird als Teil der Studiendokumentation aufbewahrt.

### **2.2.8 Vertraulichkeit der Teilnehmerdaten**

Die Prüfpersonen sind dafür verantwortlich, dass die gesamten studienbezogenen Informationen und die gesammelten Daten gemäss der Datenschutzgesetzgebung streng vertraulich behandelt werden. Jede Weitergabe von Informationen an Personen, die nicht direkt in die Studie eingebunden sind, muss vom Besitzer der Daten genehmigt werden.

Datenerhebung, Weitergabe, Archivierung und Analyse von Personendaten innerhalb der Studie erfolgt strikt nach den gültigen Schweizer Datenschutzbestimmungen. Voraussetzung dafür ist die freiwillige Zustimmung der Versuchsteilnehmer, die vor der Teilnahme am klinischen Versuch durch die Unterzeichnung der Einwilligungserklärung gegeben wird.

Persönliche medizinische Informationen eines Teilnehmers, die im Rahmen der Studie gewonnen werden, sind als vertraulich anzusehen und die Offenlegung an Dritte ist verboten. Die Vertraulichkeit wird darüber hinaus durch die Verwendung von Teilnehmer-Identifikationsnummern (ID) gewährleistet, welche den elektronisch gespeicherten Behandlungsdaten zugeordnet sind.

Falls der Versuchsteilnehmer seine schriftliche Einwilligung dazu gegeben hat, kann diese medizinische Information an den Hausarzt oder andere behandelnde Ärzte weitergegeben werden, um das Wohlergehen des Versuchsteilnehmers sicherzustellen.

Die im Rahmen dieses klinischen Versuchs erhobenen Daten sind zur Überprüfung oder Inspektion durch Monitore, unabhängige EK und zuständige Behörden einsehbar.

### **2.2.9 Vorzeitige Beendigung der Studie**

Unter den nachfolgend genannten Bedingungen kann die Sponsor-Prüfperson den klinischen Versuch vorzeitig abbrechen:

- ethische Bedenken,
- ungenügende Patientenrekrutierung,
- falls die Sicherheit der teilnehmenden Personen zweifelhaft oder gefährdet ist,
- Veränderung der akzeptierten klinischen Praxis, worauf ein Fortführen des klinischen Versuchs unklug wäre,
- Erreichen eines positiven oder negativen Resultats zu einem früheren Zeitpunkt als erwartet.

### **2.2.10 Protokoll Amendments**

Wesentliche Amendments sind nur nach Bewilligung durch die kompetente Ethikkommission umzusetzen.

In Notsituationen kann ohne die Bewilligung des Sponsors und der kompetenten Ethikkommission vom Protokoll abgewichen werden, um die Rechte, die Sicherheit und das Wohlbefinden der Teilnehmer zu gewährleisten. Diese Abweichungen sind sobald als möglich zu dokumentieren und dem Sponsor und der kompetenten Ethikkommission zu melden.

Alle nicht-wesentlichen Amendments sind der kompetenten Ethikkommission mit dem jährlichen Sicherheitsbericht mitzuteilen.

## **2.3 EINLEITUNG**

### **2.3.1 Hintergrund und Rationale**

Die dorsale Instrumentierung mit transpedikulären Schrauben (Spondylodese) hat sich zum Goldstandard in der Therapie bestimmter fortgeschrittener degenerativer, traumatischer und deformierender Wirbelsäulenerkrankungen entwickelt. Diverse Systeme von unterschiedlichsten Anbietern sind verfügbar, die sich in den verwendeten Materialien und vor allem im dazugehörigen chirurgischen Instrumentarium unterscheiden und weniger in der Operationstechnik selbst. Letztere besteht grundsätzlich in der visuellen Identifizierung der anatomischen Eintrittspunkte, der Eröffnung der Kortikalis, dem Tunnelieren der Spongiosa und dem definitiven Einbringen der Schraube, deren Grösse der Chirurg durch die präoperative Bildgebung und dem intraoperativen Befund festlegt. Ergänzend wurden minimalinvasive Systeme entwickelt, die schonendere chirurgische Zugänge erlauben. Navigationsbasierte Systeme verbessern zwar nachweislich die korrekte Schraubenplatzierung, sind aber mit einer erhöhten Strahlenbelastung für den Patienten und auch für das OP-Personal verbunden. Von zentraler Bedeutung ist die anatomisch korrekte Platzierung der Schrauben innerhalb der Pedikel unter Erhalt der knöchernen Integrität der Pedikelwand bzw. der Kortikalis. Hierzu muss, abgesehen von der Position der Schrauben, auch deren Länge und Durchmesser korrekt bestimmt werden. Dies führt zu einer biomechanisch optimierten Kraftverteilung und verhindert zugleich neuronale oder vaskuläre Kompromittierungen.

Nach dem aktuellen Therapieansatz wird das durch die präoperative und intraoperative Bildgebung gemacht, welche aber nur eine zweidimensionale Ansicht der anatomischen Strukturen ohne deren Oberflächenrelief bietet. Richtwerte der Pedikelschraubendurchmesser betragen hierbei, unabhängig von der individuellen Anatomie des Patienten, laut Basisliteratur, 4mm für die obere Brustwirbelsäule, 5mm für die mittlere und untere Brustwirbelsäule, 5-6mm am thorakolumbalen Übergang und 6-7mm an der Lendenwirbelsäule.<sup>35</sup> Diese Richtwerte dienen als Grundlage der Schraubenplatzierung und können intraoperativ, je nach anatomischer Gegebenheit, angepasst werden.

Schraubenfehlagen können einerseits zwar asymptomatisch sein, andererseits aber sowohl zu ernsthaften vaskulären und neurologischen Komplikationen führen als auch die biomechanische Integrität der Konstruktion gesamthaft gefährden.

Um die Genauigkeit der Schraubenplatzierung zu erhöhen, wurde von der Firma Medacta International SA das MySpine-System entwickelt. Es handelt sich um ein individuell auf den Patienten abgestimmtes Führungssystem bestehend aus dreidimensional gedruckten Guides für die Verwendung der Medacta Pedikelschrauben (M.U.S.T. - Medacta Unconstrained Screw Technology). Diese Guides werden anhand präoperativer Computertomographiedaten der Patientenwirbelsäule mittels 3D-Druckertechnologie erstellt und lassen sich intraoperativ auf die dargestellte knöcherne Anatomie der Wirbelsäule dorsal aufsetzen nach erfolgter Mittellinieninzision und Ablösen der autochtonen Rückenmuskulatur beidseits. Somit erlauben sie eine transpedikuläre Platzierung der Schrauben, wie sie zuvor vom Chirurgen am ComputermodeLL simuliert und festgelegt wurde (Schraubenlänge und -grösse, Angulation in der axialen und sagittalen Ebene).

Das Prinzip der Verwendung von Führungsschablonen zur genaueren Schraubenplatzierung wurde erstmals von Radermacher et al. [24] 1998 publiziert. Später wurde das Prinzip weiterentwickelt um die Verwendbarkeit auf verschiedene Wirbelsäulenregionen auszudehnen und zu verbessern [1–10, 14–23, 27–29]. Die meisten bisherigen Studien wurden an Kadavern durchgeführt. Die wenigen klinischen Studien im Bereiche der thorakolumbalen Wirbelsäule bestätigen jedoch eine deutliche Überlegenheit in der Präzision der Schraubenlage durch Verwendung eines solchen Führungssystems [8, 15, 18, 21, 23, 27, 29]. Das Design des Führungssystems scheint ein wichtiger Faktor für eine erfolgreiche Anwendung zu sein [4]. Die

Führungsschablonen von MySpine (Medacta) verwenden ein Dreipunkte-Abstützungssystem [30], welches sich bereits in zwei Kadaverstudien und in einer kleinen nicht randomisierten klinischen Studie gut bewährt hat [3, 14, 23].

Dies wäre die erste randomisierte teilverblindete klinische Studie mit einem längerfristigen Beobachtungszeitraum.

### **2.3.2 Zu prüfendes Medizinprodukt und Indikation**

Indikation:

Die Indikation für die Durchführung einer Spondylodese wird unabhängig von der Studie gestellt. Allgemein werden in unserer Klinik vor allem degenerative Wirbelsäulenerkrankungen behandelt (isthmische oder degenerative Spondylolisthesen, Foramenstenosen, degenerative Skoliosen, Facetten- oder Bandscheibendegenerationen, Osteochondrosen), weshalb traumatologische, infektiologische oder neoplastische Indikationen für eine Spondylodese seltener in die Studie eingeschlossen werden können.

Medizinprodukt:

MySpine ist ein thorakales und lumbales, posteriores Führungssystem für Patienten, welche eine Spondylodese im Bereich von Th1 bis L5 benötigen.

### **2.3.3 Pre-klinische und klinische Daten**

Das Prinzip der Verwendung von Führungsschablonen zur genaueren Schraubenplatzierung wurde erstmals von Radermacher et al. [24] 1998 publiziert. Später wurde das Prinzip weiterentwickelt um die Verwendbarkeit auf verschiedene Wirbelsäulenregionen auszudehnen und zu verbessern [1–10, 14–23, 27–29]. Die meisten bisherigen Studien wurden an Kadavern durchgeführt. Die wenigen klinischen Studien im Bereiche der thorakolumbalen Wirbelsäule bestätigen jedoch eine deutliche Überlegenheit in der Präzision der Schraubenlage durch Verwendung eines solchen Führungssystems [8, 15, 18, 21, 23, 27, 29]. Das Design des Führungssystems scheint ein wichtiger Faktor für eine erfolgreiche Anwendung zu sein [4]. Die Führungsschablonen von MySpine (Medacta) verwenden ein Dreipunkte-Abstützungssystem [30], welches sich bereits in zwei Kadaverstudien und in einer kleinen nicht randomisierten klinischen Studie gut bewährt hat [3, 14, 23].

Dies wäre die erste randomisierte teilverblindete klinische Studie mit einem längerfristigen Beobachtungszeitraum.

### **2.3.4 Erklärung für die Wahl des Vergleichsproduktes (oder Placebo)**

Das MySpine-System von Medacta International SA wird mit der, sich bisher bewährten, konventionellen Methode („free-hand“ Technik mit Fluoroskopie) der dorsalen Spondylodese verglichen. Diese wird aktuell als Goldstandard in der Durchführung einer Spondylodese angesehen. [11, 12]

Anhand der aktuellen Daten wird erwartet, dass die Spondylodese mit Hilfe des MySpine-Systems schneller und genauer durchgeführt werden kann als durch den Goldstandard. [3, 14, 23]

### **2.3.5 Risiko/Nutzen Analyse**

Bekannte und mögliche Risiken:

Es bestehen bisher keine Daten welche auf zusätzlichen Risiken für die dorsale Instrumentierung mit Hilfe des MySpine-Systems hinweisen. Wir erwarten, dass durch diese Methode keine zusätzlichen Risiken entstehen – weder für die Patienten noch für die Chirurgen. Es muss jedoch erwähnt werden, dass die Strahlenbelastung für die Patienten durch die Kontrolle des Eingriffs mittels Computertomographie erhöht sein kann (siehe Tabelle). Die Nachkontrollen mittels Röntgen entsprechen dem klinischen Standard und setzen den Studienteilnehmer daher keiner erhöhten Strahlenbelastung aus.

Untersuchung	Strahlenbelastung (effektive Dosis)
<b>Erwartete Strahlenbelastung eines Patienten aufgrund der Studienteilnahme</b>	Geschätzt 5.6 mSv [25]
<b><u>Zum Vergleich:</u></b> 8-Stunden Flug auf 1200 m Höhe Strahlenexposition pro Person und Tag in der CH Schwelle für beruflich exponierte Personen an Händen, Haut und Füssen pro Jahr	~ 0.2 mSv ~ 0.008 mSv 500 mSv

#### Erwarteter Nutzen:

Durch die präzisere Planung und somit resultierenden Durchführung der Spondylodese durch das MySpine-System wird erhofft, dass Komplikationen wie Schraubenfehlagen und Pedikelfrakturen reduziert werden können. Zusätzlich wird erhofft, dass die intraoperative Strahlenbelastung für die Chirurgen und die Patienten reduziert werden kann. Durch die anatomisch präzisere Einsetzung der transpedikulären Schrauben wird ein langfristig effizienteres Outcome des Eingriffs antizipiert, bei dem Komplikationen auf ein Minimum reduziert werden.

Zudem wird erwartet, dass gemäss der Kadaverstudie [3] wahrscheinlich die Operations-Zeit und somit der Blutverlust sich verringert.

#### Ethische Überlegungen:

Wir sehen in der Durchführung unserer Studie keinen ethischen Konflikt. Einzig die zusätzliche Computertomographie stellt eine höhere Strahlenbelastung für den Patienten dar. Es ist dabei aber festzuhalten, dass in vielen Institutionen vor und nach Instrumentationen der Wirbelsäule standardmässig CTs durchgeführt werden. Dies ist in der Uniklinik Balgrist per se kein Standard und würde während dieser Studie so durchgeführt werden.

### **2.3.6 Studienpopulation**

Für die Studie werden Patienten mit der Indikation zur Fixierung der Wirbelsäule nach traumatischen, degenerativen oder deformierten Wirbelsäulenerkrankungen eingeschlossen, welche über 18 Jahre alt sind.

Vorgängig werden alle Patienten über die Studie aufgeklärt. Falls in der Anamnese und im Assessment vor Beginn des Einschlusses in die Studie der Patient oder die Patientin Äusserungen oder Verhaltensweise, welche zeigen, dass der Teilnehmer oder die Teilnehmerin nicht willens ist an der Studie teilzunehmen, wird diese Person nicht in diese Studie eingebunden.

## **2.4 ZIELSETZUNG DER STUDIE**

### **2.4.1 Hauptziel**

Zweck dieser Studie ist es zu überprüfen, ob die Spondylodese-Operation mittels MySpine-System gegenüber der konventionellen Methode mittels „free-hand“ Technik verbessert werden kann. Die Studie untersucht hierfür die Genauigkeit, Wirksamkeit und Sicherheit des MySpine-Systems wie auch das klinische Outcome.

### **2.4.2 Primäres Ziel**

Das primäre Ziel dieser Studie ist die Überprüfung der Wirksamkeit des MySpine-Systems während der Operation. Hierfür wird die anatomische Genauigkeit der Pedikalschrauben postoperativ, über die computertomographisch vorhandene oder nicht vorhandene Pedikelperforation, gemessen und deren Ausmass gemäss der vereinfachten Laine-Klassifikation überprüft: Grad A (< 2 mm), Grad B (2-4 mm), Grad C (> 4 mm). [3]

### **2.4.3 Sekundäres Ziel**

Erfassung folgender Parameter mit und ohne Verwendung des MySpine-Systems:

#### Veränderung intraoperativer Parameter

- Operationsdauer (in min)
- Intraoperative Strahlenbelastung für die Chirurgen und Patienten (in mSv)
- Blutverlust (in ml)
- Abhängigkeit der erfassten Faktoren vom Erfahrungsniveau des Operators

#### Veränderung postoperativer Parameter

- Schmerzbelastung und Funktionalität für den Patienten (als VAS-Score, Oswestry Disability Index)
- Häufigkeit der einzelnen Komplikationen (Pedikelfrakturen, Implantatlockerung, Infektion, Pseudoarthrosen)
- Notwendigkeit zur Reoperation und deren Grund

### **2.4.4 Sicherheitsziele**

Sollte sich während der Durchführung des Eingriffs mittels MySpine-System die transpedikuläre Schraubenplatzierung als ungünstig erweisen, kann der Operateur diese mit der konventionellen Methode korrigieren, um die optimale Behandlung des Patienten sicherzustellen. Der Patient verbleibt in der Auswertung in der MySpine-Gruppe.

## **2.5 ZIELGRÖSSEN DER STUDIE**

### **2.5.1 Primäre Zielgrösse**

Die primäre Zielgrösse, die Genauigkeit der Platzierung der Pedikelschrauben, wird postoperativ über die Pedikelperforation, welche computertomographisch vorhanden oder fehlend sein kann, gemessen. Die Pedikelperforation wird gemäss der vereinfachten Laine-Klassifikation überprüft: Grad A (< 2 mm), Grad B (2-4 mm), Grad C (> 4 mm).

### **2.5.2 Sekundäre Zielgrössen**

#### intraoperative Parameter

- Operationsdauer (in min)
- Intraoperative Strahlenbelastung für die Chirurgen und Patienten (in mSv)
- Blutverlust (in ml)
- Abhängigkeit der erfassten Faktoren vom Erfahrungsniveau des Operators

#### postoperative Parameter

- Schmerzbelastung und Funktionalität für den Patienten (als VAS-Score, Oswestry Disability Index)
- Häufigkeit der einzelnen Komplikationen (Pedikelfrakturen, Implantatlockerung, Infektion, Pseudoarthrosen)
- Notwendigkeit zur Reoperation und deren Grund

### **2.5.3 Sicherheitszielgrössen**

Zur Beurteilung der Sicherheit werden die o.g. Komplikationen erfasst.

## 2.6 DESIGN UND ABLAUF DER STUDIE

### 2.6.1 Generelles Design und Begründung des Designs

Es handelt sich um eine teil-verblindete, randomisierte, prospektive klinische Studie der Kategorie A. Die Patienten werden bezüglich der Gruppeneinteilung verblindet. Ebenso werden die postoperativen Scores verblindet erhoben.

<b>Präoperativ (- 21d)</b>	Indikationsstellung zur Spondylodese	<u>Präoperative Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> </ul> <u>Beschrieb der Pathologie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose</li> <li>• Betroffene Wirbelsegmente</li> </ul> <u>präoperativ:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Manifestationen</li> <li>• Schmerzbelastung (VAS-Score)</li> <li>• ODI-Score</li> </ul>
<b>Intraoperativ</b>	Instrumentierung transpedikulärer Schrauben und Kontrolle im intraoperativen Röntgen	<u>Intraoperative Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Operationsdauer</li> <li>• Dauer der Instrumentation</li> <li>• Blutverlust</li> <li>• Strahlenbelastung</li> </ul> <u>Beschrieb des Outcomes sofort postoperativ (Röntgen):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Position der Schrauben</li> <li>• Komplikationen</li> </ul>
<b>Während Hospitalisation (≤1 Woche)</b>	Überwachung und klinische Kontrolle, CT	<u>Radiologische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Schraubenlage in CT</li> </ul> <u>Klinische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzbelastung (VAS-Score)</li> <li>• ODI-Score</li> </ul> <u>Outcome des Eingriffs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reoperationsrate</li> <li>• Komplikationen</li> </ul>
<b>Postoperativ (6 Wochen)</b>	Klinische bildgeberische Nachkontrolle und	<u>Radiologische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stellungskontrolle der Instrumentierung</li> </ul> <u>Klinische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzbelastung (VAS-Score)</li> <li>• ODI-Score</li> </ul> <u>Outcome des Eingriffs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reoperationsrate</li> <li>• Komplikationen</li> </ul>
<b>Postoperativ (6 Monate)</b>	Klinische bildgeberische Nachkontrolle und	<u>Radiologische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stellungskontrolle der Instrumentierung</li> </ul> <u>Klinische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzbelastung (VAS-Score)</li> <li>• ODI-Score</li> </ul> <u>Outcome des Eingriffs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reoperationsrate</li> <li>• Komplikationen</li> </ul>

<b>Postoperativ (12 Monate)</b>	Klinische und bildgeberische Nachkontrolle	<u>Radiologische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stellungskontrolle der Instrumentierung</li> </ul> <u>Klinische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzbelastung (VAS-Score)</li> <li>• ODI-Score</li> </ul> <u>Outcome des Eingriffs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reoperationsrate</li> <li>• Komplikationen</li> </ul>
<b>Postoperativ (24 Monate)</b>	Klinische bildgeberische Nachkontrolle und	<u>Radiologische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stellungskontrolle der Instrumentierung</li> </ul> <u>Klinische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzbelastung (VAS-Score)</li> <li>• ODI-Score</li> </ul> <u>Outcome des Eingriffs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reoperationsrate</li> <li>• Komplikationen</li> </ul>

Präoperative Phase: Indikationsstellung zur Spondylodese (- 3-6 Wochen)

- Erfassung präoperativer Parameter wie Alter, Geschlecht.
- Beschrieb der Pathologie präoperativ: Diagnose, betroffene Wirbelsegmente, klinische Manifestationen (sensorische/motorische Ausfälle, Schmerzbelastung)
- Abklärung zur Eignung zur Studie (siehe Einschluss- und Ausschlusskriterien)
- Aufklärung des Patienten über die Studie und Einforderung der Einwilligung
- Randomisierung

Operative Phase: Spondylodese

- Durchführung der Spondylodese entweder mittels konventioneller „free-hand“-Technik oder anhand des MySpine-Systems (je nach Randomisierung)
  - My-Spine-System: Platzierung der transpedikulären Schrauben nach Eröffnung der dorsalen Rückenmuskulatur und Darstellung der anatomischen Strukturen mittels Führungsschiene in vorgegebenem Winkel und in vorgegebener Tiefe
  - „Free-hand“-Technik: Platzierung der transpedikulären Schrauben nach Eröffnung der dorsalen Rückenmuskulatur und Darstellung der anatomischen Strukturen anhand von Richtlinien der Basisliteratur, präoperativer Bildgebung und individueller Erfahrung des Operateurs

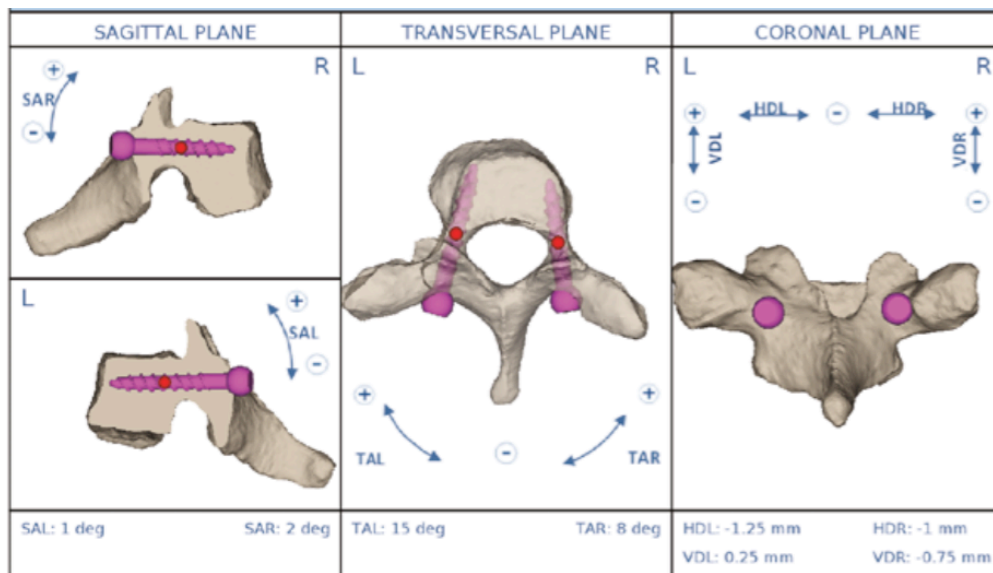


Abb.: Beispiel für die Zielposition von transpedikulären Schrauben in 3 Ebenen.

- Erfassung intraoperativer Parameter: Operationsdauer und Dauer der Instrumentation, Blutverlust, Strahlenbelastung des Chirurgen und Dokumentation der subjektiven Einschätzung der Schraubenposition anhand des intraoperativen Röntgens.
- Erfassung des Erfahrungsniveaus des Operateurs

#### Hospitalisation und direkt-postoperative Phase (1. Woche postoperativ):

- Postoperative Kontrolle: Klinische Untersuchung des Patienten postoperativ und Erfassung der Schmerzbelastung mittels VAS-Score sowie ODI-Score.
- Postoperative Bildgebung: Röntgen unmittelbar postoperativ, CT vor Austritt (ca. 7 Tage postop.): Genauigkeit der Schraubenplatzierung mittels vereinfachter Laine-Klassifikation, Beurteilung der Schraubenposition

#### Postoperative Beurteilung während Sprechstunde und Röntgen (+ 6 Wochen):

- Bildgeberische Beurteilung mittels Röntgen: Position der Schrauben bzw. Stellung des Fremdmaterials
- Erfassung klinischer Parameter: Allgemeinzustand des Patienten, Schmerzbelastung des Patienten (VAS-Score, Oswestry Disability Index),
- Beurteilung der Therapie: Reoperationsrate und deren Gründe, Komplikationen

#### Posttherapeutische Beurteilung während Sprechstunde und Röntgen (+ 6 Monate):

- Erfassung radiologischer Parameter im Röntgenbild: Position der Schrauben bzw. Stellung des Fremdmaterials,
- Erfassung klinischer Parameter: Allgemeinzustand des Patienten, Schmerzbelastung des Patienten (VAS-Score, Oswestry Disability Index),
- Beurteilung der Therapie: Reoperationsrate und deren Gründe, Komplikationen

#### Posttherapeutische Beurteilung während Sprechstunde (+ 1 Jahr):

- Erfassung radiologischer Parameter im Röntgenbild: Position der Schrauben bzw. Stellung des Fremdmaterials,
- Erfassung klinischer Parameter: Allgemeinzustand des Patienten, Schmerzbelastung des Patienten (VAS-Score, Oswestry Disability Index),
- Beurteilung der Therapie: Reoperationsrate und deren Gründe, Komplikationen

#### Posttherapeutische Beurteilung während Sprechstunde (+ 2 Jahre):

- Erfassung radiologischer Parameter im Röntgenbild: Position der Schrauben bzw. Stellung des Fremdmaterials,



- Erfassung klinischer Parameter: Allgemeinzustand des Patienten, Schmerzbelastung des Patienten (VAS-Score, Oswestry Disability Index),
- Beurteilung der Therapie: Reoperationsrate und deren Gründe, Komplikationen

## **2.6.2 Studiendauer und Zeitplanung**

Die Datenerhebung dauert für jeden Patienten ab Einschluss in die Studie 24 Monate. Geplant ist eine Patientenrekrutierung von 6 Monaten. Die Datenerhebung dauert somit ca. 30 Monate.

Geplanter Beginn (FPFV): 01.02.2017 (Sobald Ethikantrag bewilligt)  
Geplantes Ende, letzte Nachkontrolle (mittels Röntgen, LPLV): 01.08.2019

Auswertung der Daten und Publikation: spätestens Frühjahr 2018. Ggf. können schon vorher Teilresultate publiziert werden.

## **2.6.3 Methoden zur Bias-Minimierung**

### **2.6.3.1 Randomisierung**

In dieser Studie werden die Patienten randomisiert und mit einem Verhältnis von 1:1 entweder der konventionellen Spondylodese oder dem MySpine-System zugeteilt. Dies geschieht mittels Randomisierungskarten, welche jeweils nach der Operationsaufklärung vom Prüfarzt gezogen werden.

### **2.6.3.2 Verblindung**

Der Patient ist gegenüber der Einteilung verblindet. Ebenso werden die radiologischen sowie die Outcome- Parameter verblindet erfasst.

### **2.6.3.3 Andere Methoden zur Bias-Minimierung**

Nicht anwendbar

## **2.6.4 Entblindung**

Eine Entblindung erfolgt fakultativ nur nach Abschluss der Studiauswertung oder bei Indikation zur Reoperation.

## **2.7 PRÜFPOPULATION**

Es wird eine Power von 90% und ein Signifikanzniveau von 5% angestrebt. Bei einer bekannten signifikanten Schraubenfehlage (>2mm) von 7% mit der Free-Hand-Technik sowie einer geschätzten Schraubenfehlage von 0-2% mit der MySpine-Technik [3] ergibt sich in der Fallzahlberechnung ein Wert von 66. (Siehe auch Fallzahlplanung, Kapitel 11.2) 33 Patienten werden mittels MySpine-System behandelt, 33 mit der konventionellen Methode. Die Patienten werden während der klinischen Sprechstunde rekrutiert und über die Studie aufgeklärt.

### **2.7.1 Eignungskriterien**

#### **2.7.1.1 Einschlusskriterien**

Patientinnen/Patienten, welche alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen, können in den klinischen Versuch eingeschlossen werden.

- Indikation für eine Spondylodese unabhängig von der Studie gestellt.
- Unterzeichnete Einwilligungserklärung,
- männliche und weibliche Patienten im Alter ab 18 Jahren

### **2.7.1.2 Ausschlusskriterien**

Falls eines oder mehrere der folgenden Ausschlusskriterien erfüllt ist, kann die Person nicht in den klinischen Versuch eingeschlossen werden.

#### Ausschlusskriterien:

- Polyamide-PA 12 - Allergie
- Schwangere oder stillende Frauen,
  - Absicht im Laufe des Versuchs, schwanger zu werden,
  - Ungenügend sichere Kontrazeption definiert als:  
Frauen im gebärfähigen Alter, welche keine genügend zuverlässige Kontrazeptionsmethode anwenden oder bereit sind diese während des Versuchs anzuwenden. Für sicher gelten orale, injizierbare oder implantierbare Kontrazeptiva, intrauterine empfängnisverhütende Vorrichtungen, oder jegliche anderen Methoden, welche von der Prüfperson im Einzelfall als genügend sicher erachtet werden.
  - Bitte beachten: Frauen mit beidseitiger Ovariectomie, mit oder ohne Hysterektomie und postmenopausale Frauen (>2 Jahre) werden nicht als gebärfähig betrachtet.
- Bekannte oder vermutete Nichteinhaltung des Prüfplans, Drogen- oder Alkoholmissbrauch,
- Unfähigkeit der Patientin/des Patienten den Versuchsverfahren zu folgen, z.B. wegen Sprachproblemen, psychischen Erkrankungen, Demenz etc.,
- Vorgängige Teilnahme am klinischen Versuch,
- Einschluss von Prüfperson, ihrer/seiner Familienangehörigen, Angestellten oder anderen abhängigen Personen,

### **2.7.2 Rekrutierung und Screening**

Die Patienten werden in der Sprechstunde anhand der Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert. Die Patienten erhalten die Einverständniserklärung und die Patienteninformation mit nach Hause. Die Zeitspanne für einen Operationstermin beträgt etwa 3-6 Wochen nach Operationsaufklärung. Die Aufklärung der Patienten in der Sprechstunde übernimmt der jeweilige Operateur, der auch gleichzeitig Prüfperson ist.

### **2.7.3 Zuordnung zu Studiengruppen**

In dieser Studie werden die Patienten randomisiert und mit einem Verhältnis von 1:1 entweder der konventionellen Spondylodese oder dem MySpine-System zugeteilt. Dies geschieht mittels Randomisierungskarten, welche jeweils nach der Operationsaufklärung vom Prüfarzt gezogen werden.

### **2.7.4 Vorzeitiger Studienabbruch eines Teilnehmers**

Ein vorzeitiger Studienabbruch eines Teilnehmers erfolgt, falls:

- Der jeweilige Patient seine Einwilligung zurückzieht,
- Das Protokoll nicht eingehalten wird,

Ein vorzeitiger Studienabbruch für alle Teilnehmer erfolgt, falls:

- Komplikationen bei der Instrumentierung transpedikulärer Schrauben durch das MySpine-System auftreten, wenn:
  - Der Patient und seine Gesundheit bei Leib und Leben bedroht wird,
  - Gehäufte Infekte postoperativ festgestellt werden,
  - Anderweitige Komplikationen auftreten, welche eine bestmögliche Behandlung des Patienten verunmöglichen

## 2.8 STUDIENINTERVENTION

### 2.8.1 Identität des zu prüfenden Medizinproduktes

Beim zu prüfenden Medizinprodukt handelt es sich um Führungsschablonen von MySpine (MEDACTA Int.) für die Platzierung von transpedikulären Schrauben bei der Durchführung von Spondylodesen. Diese Vorlagen werden anhand von präoperativ ermittelten 3D-Bildern durch eine Software angefertigt.

Während der Durchführung der Studie werden keine zusätzlichen Agenzien verabreicht.

#### 2.8.1.1 Experimentelle Intervention

Durchführung der Operation mit dem My-Spine-System:

Die Operation wird vom Hautschnitt bis zur Präparation der Wirbelkörper bzw. Schraubeneintrittspunkte in gewohnter Weise durchgeführt. Beim Setzen der Schrauben werden die speziell auf die Anatomie des Wirbelkörpers angefertigten Führungsschablonen von MySpine verwendet. Hierzu werden die Vorlagen an den Wirbelkörper angelegt und die entsprechenden Schraubentrajektorien vorgebohrt. Anschliessend werden die Schrauben gesetzt. Die Schraubenlage wird intraoperativ mittels Durchleuchtung in gewohnter Weise kontrolliert. Je nach Diagnose werden nun unabhängig von der Studie zusätzlich notwendige Operationsschritte durchgeführt (Reposition, Dekompression, Cage-Einlage usw.). Schlussendlich werden die entsprechenden Segmente fixiert und es erfolgt in gewohnter Weise der mehrschichtige Wundverschluss.

Der Operateur behält sich während der Operation die Möglichkeit vor, bei Bedarf zu jeder Zeit auf die konventionelle Schraubenimplantations-Methode zu wechseln.



Abb.: Vorlage zur Platzierung transpedikulärer Schrauben.

#### 2.8.1.2 Kontroll-Intervention

Durchführung der Operation mittels konventioneller „free-hand“-Technik:

Die chirurgische Präparation bis zur Darstellung der Schrauben-Eintrittspunkte erfolgt gleich. Anschliessend erfolgt die Schraubensetzung in konventioneller Methode anhand anatomischer

Landmarken und unter Fluoroskopie. Die Schraubenlage wird wie gewohnt intraoperativ mittels Durchleuchtung kontrolliert und ggf. korrigiert. Der Rest der Operation unterscheidet sich nicht von der experimentellen Intervention.

#### **2.8.1.3 Verpackung, Etikettierung und Lieferung (Nach-Lieferung)**

Bei Erhalt der zu prüfenden Medizinprodukte wird eine Bestandsaufnahme durchgeführt, ein Device Receipt Log ausgefüllt und dies von der Person unterzeichnet, welche die Lieferung entgegengenommen hat. Es wird genau überprüft, ob die Sendung alle auf dem Lieferschein gelisteten Posten enthält. Falls die Lieferung schadhafte oder unbrauchbare Medizinprodukte (Prüf- oder Vergleichsprodukt) enthält, wird das in der Studiendokumentation festgehalten.

Es wird eine regelmässige Bestandsaufnahme der Medizinprodukte durchgeführt, um die zugeteilten und gebrauchten Medizinprodukte zu dokumentieren. Diese Bestandsaufnahme wird auf dem Device Accountability Form festgehalten und von einem Teammitglied unterzeichnet und datiert.

#### **2.8.2 Anwendung der experimentellen- und Kontrollintervention**

Siehe Kap. 8.1.1, und 8.1.2 sowie Handbuch des Herstellers [30]

#### **2.8.3 Modifikationen der Dosierung / des Medizinprodukts**

Sollte sich während der Durchführung des Eingriffs mittels MySpine-System die transpedikuläre Schraubenplatzierung als ungünstig erweisen, kann der Operateur diese mit der konventionellen Methode korrigieren, um die optimale Behandlung des Patienten sicherzustellen.

#### **2.8.4 Behandlungs-Compliance**

Die Compliance wird ermittelt anhand des Erscheinens der Patienten an allen vorgesehenen präoperativen und postoperativen Terminen und Untersuchungen. Falls dies nicht der Fall sein sollte, wird dem nachgegangen und notiert. Ein Ausschluss aus der Studie erfolgt dann, wenn ein mehrmaliges Nichterscheinen bei den Nachkontrollen erfolgt.

#### **2.8.5 Datenerhebung und Nachfolge-Untersuchungen bei vorzeitigem Studienabbruch**

Bei vorzeitigem Studienabbruch wird dies im RedCap und später in der Studiauswertung als Studienabbruch aufgeführt.

Der Patient wird unabhängig von seinem Entscheid weiterhin bestmöglich behandelt.

#### **2.8.6 Studienspezifische vorbeugende Massnahmen**

Nicht anwendbar

#### **2.8.7 Begleitintervention(en)**

Keine

#### **2.8.8 Dokumentation des Medizinprodukts**

Siehe Kapitel 2.8.1.3.

#### **2.8.9 Rückgabe oder Vernichtung des zu prüfenden Medizinproduktes**

Am Ende des klinischen Versuchs wird ein abschliessender Abgleich bezüglich Lieferung, Abgabe und Restbestand des Medizinproduktes durchgeführt. Die Einzelheiten werden auf der Medical Device Accountability Form dokumentiert, datiert und unterschrieben. Unstimmigkeiten sollen untersucht, wenn möglich geklärt und dokumentiert werden, bevor die Medizinprodukte

zurückgeschickt oder vernichtet werden. Falls das Medizinprodukt am Prüfzentrum vernichtet wird, muss das in den Prüfdokumenten vermerkt werden.

## 2.9 VERSUCHSVERFAHREN

### 2.9.1 Ablaufplan der Studie, Tabelle der Studienmassnahmen

<b>Präoperativ (- 21d)</b>	Indikationsstellung zur Spondylodese	<u>Präoperative Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> </ul> <u>Beschrieb der Pathologie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Diagnose</u></li> <li>• Betroffene Wirbelsegmente</li> </ul> <u>präoperativ:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Manifestationen</li> <li>• Schmerzbelastung (VAS-Score)</li> <li>• ODI-Score</li> </ul>
<b>Intraoperativ</b>	Instrumentierung transpedikulärer Schrauben und Kontrolle im intraoperativen Röntgen	<u>Intraoperative Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Operationsdauer</u></li> <li>• <u>Blutverlust</u></li> <li>• <u>Strahlenbelastung</u></li> </ul> <u>Beschrieb des Outcomes sofort postoperativ (Röntgen):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Position der Schrauben</u></li> <li>• <u>Komplikationen</u></li> </ul>
<b>Während Hospitalisation (≤1 Woche)</b>	Überwachung und klinische Kontrolle, CT	<u>Radiologische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Schraubenlage in CT</li> </ul> <u>Klinische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzbelastung (VAS-Score)</li> <li>• ODI-Score</li> </ul> <u>Outcome des Eingriffs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reoperationsrate</li> <li>• Komplikationen</li> </ul>
<b>Postoperativ (6 Wochen)</b>	Klinische und bilgeberische Nachkontrolle	<u>Radiologische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stellungskontrolle der Instrumentierung</li> </ul> <u>Klinische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzbelastung (VAS-Score)</li> <li>• ODI-Score</li> </ul> <u>Outcome des Eingriffs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reoperationsrate</li> <li>• Komplikationen</li> </ul>
<b>Postoperativ (6 Monate)</b>	Klinische und bilgeberische Nachkontrolle	<u>Radiologische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stellungskontrolle der Instrumentierung</li> </ul> <u>Klinische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzbelastung (VAS-Score)</li> <li>• ODI-Score</li> </ul> <u>Outcome des Eingriffs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reoperationsrate</li> <li>• Komplikationen</li> </ul>
<b>Postoperativ (12 Monate)</b>	Klinische und bilgeberische Nachkontrolle	<u>Radiologische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stellungskontrolle der Instrumentierung</li> </ul> <u>Klinische Parameter:</u>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzbelastung (VAS-Score)</li> <li>• ODI-Score</li> </ul> <u>Outcome des Eingriffs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reoperationsrate</li> <li>• Komplikationen</li> </ul>
<b>Postoperativ (24 Monate)</b>	<b>Klinische und bilgeberische Nachkontrolle</b>	<u>Radiologische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stellungskontrolle der Instrumentierung</li> </ul> <u>Klinische Parameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzbelastung (VAS-Score)</li> <li>• ODI-Score</li> </ul> <u>Outcome des Eingriffs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reoperationsrate</li> <li>• Komplikationen</li> </ul>

Siehe auch Kap 2.6.1

## 2.10 SICHERHEIT

Weitere Einzelheiten zu den Sicherheitsmeldungen finden sich in den SOPs des Sponsors.

Während der gesamten Studien werden alle SUEs und Vorkommnisse erfasst, umfassend abgeklärt und vollständig in den Quelldaten und dem Prüfbogen dokumentiert. Die Studiendauer beginnt mit der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch den Teilnehmer und endet mit der letzten protokoll-spezifischen Massnahme, einschliesslich der Sicherheits-Nachfolgeuntersuchungen.

### ***2.10.1 Definition von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen***

#### **Unerwünschtes Ereignis (UE)**

Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, unbeabsichtigte Erkrankungen oder Verletzungen oder unerwünschte klinische Diagnosen (einschließlich abnormer Laborergebnisse), egal ob diese in Verbindung mit dem Medizinprodukt stehen oder nicht [ISO 14155: 3.2].

#### **Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)**

Ein unerwünschtes Ereignis, das:

- zum Tod führte
- zu einer schweren Gesundheitsbeeinträchtigung der Versuchsperson führte, die entweder
  - eine lebensbedrohende Erkrankung oder Schädigung zur Folge hat, oder
  - eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion zur Folge hat, oder
  - die Krankenhausaufnahme oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge hat, oder
  - einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff zur Folge hat, um eine lebensbedrohende Krankheit oder Verletzung oder eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion zu verhindern,
- zur Schädigung eines Fetus, zum Fetal Tod, einer kongenitalen Fehlbildung oder einem Geburtsschaden führte. [ISO 14155: 3.37].

#### **Produktmängel**

Unzulänglichkeit eines Medizinproduktes in Bezug auf seine Identität, Qualität, Haltbarkeit, Zuverlässigkeit, Sicherheit oder Leistungsfähigkeit [ISO 14155: 3.15].

## Vorkommnis

Jede Funktionsstörung oder Änderung von Produktmerkmalen oder der Gebrauchsfähigkeit eines Medizinproduktes, sowie jede unsachgemäße Kennzeichnung oder Gebrauchsanweisung des Produktes, welches direkt oder indirekt zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes eines Patienten, eines Anwenders oder von Dritten geführt hat oder haben könnte.

### Sicherheitsrelevante Ereignisse, die Massnahmen erfordern

Befunde innerhalb der Studie, die möglicherweise die Sicherheit der Studienteilnehmer beeinflussen und die präventive oder korrektive Massnahme erforderlich machen, um die Gesundheit und Sicherheit der Studienteilnehmer zu schützen.

### **2.10.2 Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen**

SUEs zu identifizieren, zu dokumentieren, den Schweregrad zu bestimmen und den Zusammenhang zum Medizinprodukt/zur Prüfintervention zu bestimmen obliegt der Prüfperson, insbesondere der hauptverantwortlichen Prüfperson.

Die Prüfperson befragt den Versuchsteilnehmer bei jeder Visite bezüglich unerwünschter Ereignisse. Das Wohlergehen des Studienteilnehmers wird durch neutrales Fragen („Wie geht es Ihnen?“) bestätigt. Es ist die Verantwortung der Prüfperson, alle im Verlauf der Studie auftretenden SUEs zu dokumentieren.

Alle beobachteten oder spontan gemeldeten SUEs oder schwerwiegende unerwünschte Produktwirkungen unabhängig von der Studiengruppen-Zuteilung und unabhängig vom vermuteten Zusammenhang mit dem Medizinprodukt oder der Prüfintervention müssen in der Patientenakte und anschliessend im eCRF/CRF dokumentiert werden.

Alle SUEs werden von der Prüfperson vollständig im CRF/eCRF mit Angaben zum Beginn, der Dauer, der Intensität, der erforderlichen Behandlung, des Ausgangs und der in Bezug auf das Testprodukt oder studienbezogene Behandlungen getroffenen Massnahmen von der Prüfperson dokumentiert.

### **2.10.3 Beurteilung von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen**

Eine unerwartete unerwünschte schwerwiegende Produktwirkung ist jede schwerwiegende Produktwirkung, deren unerwünschte Wirkung in Bezug auf die Art oder die Schwere nicht mit der aktuellen Version der Risikoanalyse zum Medizinprodukt übereinstimmt.

Die Prüfperson überprüft schnellstmöglich dokumentierte SUEs, ob

- eine begründete Möglichkeit besteht, dass das Medizinprodukt oder eine studienbezogenen Behandlung das SUE verursacht haben, und
- ob die Kriterien für ein zu meldendes SUE/Vorkommnis erfüllt sind.

Der Kausalzusammenhang des SUEs mit dem Medizinprodukt wird von der Prüfperson nach folgenden Definitionen bestimmt:

Kein Zusammenhang	<ul style="list-style-type: none"><li>• Das Ereignis begann in keinem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung des Medizinproduktes oder der Studienmassnahme und</li><li>• Das Ereignis kann eindeutig durch die Grunderkrankung oder andere Einflüsse erklärt werden.</li></ul>
Möglicher Zusammenhang	<ul style="list-style-type: none"><li>• Das Ereignis begann in keinem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung des Medizinproduktes oder der Studienmassnahme und</li></ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Ereignis kann nicht eindeutig durch die Grunderkrankung oder andere Einflüsse erklärt werden.</li> </ul>
--	---

**Bitte beachten:**

Produktmängel, die zu einem SUE geführt haben können, hängen immer mit dem Medizinprodukt zusammen

#### ***2.10.4 Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen***

Die Prüfperson ist verantwortlich für die **unverzügliche (d.h. innert 24 Stunden)** Meldung folgender Ereignisse an den Sponsor:

- Alle SUEs
- Gesundheitsgefährdungen, die Massnahmen erfordern
- Produktmängel

Die Sponsor-Prüfperson evaluiert die SUEs im Hinblick auf die Kausalität und den Schweregrad. Produktmängel sind im Hinblick auf ihr Potential, ein SUE/Vorkommnis zu verursachen, zu bewerten.

#### **Jährlicher Sicherheitsbericht**

Die Prüfperson reicht einen jährlichen Sicherheitsbericht bei der Ethikkommission ein.

#### ***2.10.5 Nachverfolgen von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen***

Versuchsteilnehmer, welche den klinischen Versuch (regulär oder vorzeitig) beenden, wegen

- gemeldetem, andauerndem SUE, oder
- anhaltendem SUE, z.B. nicht normgerechter Laborwerte oder alarmierende Vitalparameter,

werden bei einer Nachbeobachtungs-Visite untersucht. Diese Visite erfolgt bis 30 Tage nach Abschluss der Studienbehandlungsphase. Information aus dieser Nachbeobachtungs-Visite werden auf der entsprechenden UE Seite des eCRF/CRFs festgehalten. Auf Nachfrage müssen die Quelldaten (z.B. Krankenakten) eingesehen werden können.

Bei Versuchsteilnehmern, zu denen der Kontakt abgebrochen ist, müssen alle Anstrengungen unternommen und diese dokumentiert werden um den Teilnehmer zur Nachbeobachtungs-Visite zu bewegen. Im Falle von geringfügigen UEs können Telefonate ausreichend sein.

Bis 30 Tage nach der letzten Anwendung des Medizinprodukts oder der Intervention müssen neue SUEs oder Schwangerschaften mit den entsprechenden Formularen gemeldet und ins eCRF/CRF eingetragen werden.

Nachbeobachtungs-Visiten können auch nach dem Ermessen der Prüfperson nötig sein, auch wenn der Versuchsteilnehmer bei Versuchsende nicht an einem UE leidet. Die Information solcher Visiten müssen nur in den Quelldaten (z.B. Krankenakte), nicht im CRF dokumentiert werden.

## **2.11 STATISTIK**

### ***2.11.1 Hypothese***

Unsere Hypothese besagt, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden in Bezug auf die primären und sekundären Endpunkte der Studie gibt.

### **2.11.2 Fallzahlplanung**

Es wird eine Power von 90% und ein Signifikanzniveau von 5% angestrebt. Bei einer bekannten signifikanten Schraubenfehlage (>2mm) von 7% mit der Free-Hand-Technik sowie einer geschätzten Schraubenfehlage von 0-2% mit der MySpine-Technik [3] ergibt sich in der Fallzahlberechnung einen Wert von 66. Wir erwarten deshalb bei 66 Patienten eine ausreichende Aussagekraft. 33 Patienten werden mittels MySpine-System behandelt, 33 mit der konventionellen Methode.

### **2.11.3 Statistische Kriterien zur Beendigung der Studie**

Sollten die Zwischenanalysen nach 20 und 40 Patienten einen signifikanten Unterschied in der Komplikationsrate aufweisen, wird die Studie abgebrochen.

### **2.11.4 Geplante Analysen**

Geplant ist eine Analyse mittels parametrischer sowie nicht-parametrischer Tests nach Bedarf. Es wird eine Intention-to-treat-Analyse benutzt, um ausfallende Daten zu berücksichtigen.

#### **2.11.4.1 Analyse von Datensätzen und Studiengruppen**

Die Analysepopulation wird in zwei Hauptsätze unterteilt – jener Satz unter Behandlung mit dem My-Spine-System und jener Datensatz unter Behandlung mittels konventioneller Pedikelschraubenplatzierung. Diese Datensätze werden anschliessend einander gegenübergestellt.

#### **2.11.4.2 Primäre Analyse**

Die Primäre Analyse umfasst die Korrelation der Genauigkeit der Pedikelschraubenplatzierung mit der Behandlungsmethode.

#### **2.11.4.3 Sekundäre Analyse**

Die Sekundäre Analyse besteht aus mehreren Teilanalysen. In allen Teilen werden die Korrelation der Behandlungsmethode und ihre Auswirkung auf folgende Parameter erfasst: intraoperative Parameter

- Operationsdauer (in min)
- Intraoperative Strahlenbelastung für die Chirurgen und Patienten (in mSv)
- Blutverlust (in ml)
- Abhängigkeit der erfassten Faktoren vom Erfahrungsniveau des Operators

#### postoperative Parameter

- Schmerzbelastung und Funktionalität für den Patienten (als VAS-Score, Oswestry Disability Index)
- Häufigkeit der einzelnen Komplikationen (Pedikelfrakturen, Implantatlockerung, Infektion, Pseudoarthrosen)
- Notwendigkeit zur Reoperation und deren Grund

#### **2.11.4.4 Zwischenanalyse**

Erfolgt nach 6 Monaten.

#### **2.11.4.5 Safety Analysen**

Erfolgt nach 20 und 40 Patienten.

#### **2.11.4.6 Abweichungen vom statistischen Plan**

Nicht vorgesehen

### **2.11.5 Umgang mit fehlenden Daten und Drop-outs**

Falls einer der zu untersuchenden primären Parameter intra- und postoperativ nicht erhoben werden kann, wird der Patient von der Studie ausgeschlossen. Sollte bei der Zwischenanalyse nach 6 Monaten ein ungenügender Datensatz vorliegen, wird der Zeitraum der Studie verlängert.

Sollte es Abweichungen der Analysen von den zu erwarteten Resultaten geben, so wird die Studie dennoch fortgesetzt und ausgewertet, sofern die bestmögliche Behandlung für den Patienten gewährleistet ist, um den Behandlungserfolg oder –Misserfolg zu quantifizieren.

## **2.12 EIGNUNG PRÜFZENTRUM/-ZENTREN**

### **Studienteam / Prüfperson / Sponsor**

PD Dr.med. Mazda Farshad ist Chefarzt der Wirbelsäulenchirurgie und Dozent an der Universität Zürich. Er weist durch seine intensive wissenschaftliche Tätigkeit die notwendige Qualifikation auf, um als Sponsor und Prüfer der Studie aufzutreten.

Die ärztlichen Mitarbeiter der Abteilung für Wirbelsäulenchirurgie qualifizieren sich ebenfalls durch diverse Erfahrungen in der wissenschaftlichen Forschung und der wissenschaftlichen Tätigkeit. Sie besitzen die notwendige Expertise, um Eingriffe und Prozeduren an Patienten adäquat zu beurteilen.

### **Infrastruktur**

Die Universitätsklinik Balgrist bietet die nötige Infrastruktur, um die für die Erhebung der Daten notwendigen Eingriffe und bildgeberischen Kontrollen durchzuführen und ebenso die zur Auswertung notwendigen Computer und die notwendige Software.

An der Universitätsklinik Balgrist werden zahlreiche klinische Studien durchgeführt. Diese werden im neu eröffneten Balgrist Campus koordiniert und geplant.

## **2.13 QUALITÄTSSICHERUNG UND KONTROLLE**

Die Sponsor-Prüfperson ist verantwortlich für die Implementierung und Unterhaltung eines Qualitätssystems mit schriftlichen SOPs und Working Instructions (WI). Dies stellt sicher, dass der klinische Versuch und die Prüfdaten nach Protokoll, GCP und nach gültigem Recht behandelt werden.

Monitorings und Audits werden während des klinischen Versuchs zur Qualitätssicherung durchgeführt.

### **2.13.1 Dokumentation und Aufbewahrung der Daten**

#### **2.13.1.1 Prüfbögen**

Für jeden Versuchsteilnehmer führen die Prüfpersonen entweder einen Papier-Case Report Form (CRF) oder einen elektronischen CRF (eCRF), in welchen alle versuchsrelevanten Daten eines Teilnehmers eingetragen werden. Alle Teilnehmer (Versuchsteilnehmer, die in die Studie eingeschlossen werden, sowie nicht für den klinischen Versuch geeignete Personen oder für den klinischen Versuch geeignete aber nicht aufgenommene Personen) werden in einem Screening Log dokumentiert. Die Prüfperson vermerkt die Teilnahme einer Person auf einem speziellen Enrollment Log (Patientenidentifizierungsliste).

CRFs/eCRFs müssen auf den aktuellen Stand gehalten werden, um den Stand eines Teilnehmers in jeder Studienphase widerzuspiegeln. Der Name des Versuchsteilnehmers darf im CRF/eCRF nicht ersichtlich sein. Es ist eine angemessene Codierung (z.B. Teilnehmer-Nummer) zu benutzen.

Weiterhin muss sichergestellt werden, dass jede Person, die Einträge und Korrekturen im CRF/eCRF vornehmen kann, identifiziert werden kann. Eine Liste mit Unterschrift und Kürzel

aller autorisierten Personen wird im Prüfzentrums-Ordner (Investigator Site File) und im zentralen Prüfordner abgelegt.

Die dokumentierte Krankengeschichte und schriftliche Erklärungen zum Status der teilnehmenden Person während des klinischen Versuchs sind zusammen mit dem CRF der betreffenden teilnehmenden Person aufzubewahren. Diese Aufzeichnungen können auch folgendes beinhalten: Originale oder Kopien von Laborresultaten, weitere medizinischen Tests (z.B. EKG) etc.

Die Prüfpersonen gewährleisten eine vollständige und korrekte Dokumentation der Teilnehmerdaten im CRF/eCRF. Alle Daten, die in den CRF/eCRF eingetragen werden, müssen auch in der Patientenakte zu finden sein, entweder als Ausdrucke oder als Notizen der Prüfperson oder von einer anderen, von der Prüfperson delegierten Person.

Alle essentiellen Dokumente des klinischen Versuchs müssen für die Dauer von mindestens 10 Jahren nach Ende oder Abbruch des klinischen Versuchs aufbewahrt werden.

Die Krankenakten und andere Originaldaten müssen über den längst möglichen Zeitraum, den das Krankenhaus oder die Institution gestattet, aufbewahrt werden.

#### **2.13.1.2 Spezifikation der Quelldaten**

Folgende Dokumente werden als Quelldaten betrachtet:

- SUE-Formulare
- Notizen von Pflegepersonal, Versuchskoordinatoren
- Medizinische Aufzeichnungen von anderen Abteilungen oder anderen Spitälern, oder Entlassungsberichte (Befunde, Arztbriefe) oder Korrespondenz mit anderen Abteilungen/Spitälern, falls der Versuchsteilnehmer während des Versuchs oder während der Nachbeobachtungs-Phase dort behandelt wurde.

Folgende Information soll mindestens in den Quelldaten enthalten sein:

- Demographische Daten (Alter, Geschlecht)
- Details der Einschluss- und Ausschlusskriterien
- Datierete und unterschriebene Einwilligungsklarungen der Versuchsteilnehmer
- Daten der Visiten
- Details der Krankengeschichte und der körperlichen Untersuchungen
- Die im Prüfplan spezifizierten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten
- UEs und Begleitmedikation
- Resultate relevanter Untersuchungen
- Labor-Ausdrucke
- Details zur Abgabe und Rückgabe von Medizinprodukten
- Gründe für vorzeitigen Rücktritt
- Randomisierungsnummer

#### **2.13.1.3 Aufzeichnungen / Archivierung**

Alle Studiendaten müssen mindestens bis 10 Jahre nach Beendigung oder vorzeitiger Beendigung der Studie aufbewahrt werden. Die Daten werden verschlüsselt in einem automatisch gesicherten online Bearbeitungssystem registriert (REDCap®). Das REDCap® hat einen Datenbankserver, welcher sich in hochgesicherten Serverräumen in Rümlang und

Altstetten befindet Alle Studiendaten in REDCap® werden auf unbeschränkte Zeit aufbewahrt, jedoch mindestens für 10 Jahre.

### **2.13.2 Datenmanagement**

#### **2.13.2.1 Datenmanagementsystem**

Alle Studiendaten werden verschlüsselt in einem automatisch gesicherten online Bearbeitungssystem registriert (REDCap®), welches die Richtlinien der Guten Klinischen Praxis erfüllt und von der Universitätsklinik Balgrist Zürich gehostet wird.

#### **2.13.2.2 Datensicherheit, -zugang und back-up**

Für die Datensammlung ist der Studienleiter verantwortlich. Er erteilt den Personen zwecks Erfüllung ihrer Aufgaben die notwendige Zugriffsberechtigung. Somit können die Daten nicht von unbefugten Personen verändert werden. Im REDCap®-System werden alle relevanten Bearbeitungsvorgänge benutzerspezifisch dokumentiert, damit die Nachverfolgbarkeit gewährleistet ist. Dies geschieht mittels Registrierungssoftware, die festhält, wer zu welchem Zeitpunkt welche Daten bearbeitet hat. Das REDCap® hat einen Datenbankserver, welcher sich in hochgesicherten Serverräumen in Rümlang und Altstetten befindet. Die REDCap® Datenbank wird täglich mittels Backup gesichert. Alle Transaction Logs zwischen zwei aufeinanderfolgenden Backups werden eine Woche lang aufbewahrt.

#### **2.13.2.3 Analyse und Archivierung**

Alle Studiendaten in REDCap® werden auf unbeschränkte Zeit aufbewahrt, jedoch mindestens für 10 Jahre. Alle Daten werden nur im Rahmen des Forschungsprojekts in verschlüsselter Form benutzt. Die zuständigen Untersuchenden und die Ethikkommission können die Originaldaten zu Prüf- und Kontrollzwecken, unter strikter Einhaltung der Vertraulichkeit, einsehen.

Die ausgewerteten Daten sind in einer Record ID des REDCap® zugeordnet.

### **2.13.3 Routine Monitoring**

Regelmässiges Monitoring während des gesamten klinischen Versuchs unterstützt die Beobachtung des Versuchsfortschritts, gewährleistet höchstmögliche Genauigkeit der Daten und ein frühzeitiges Erkennen möglicher Fehlerquellen. Die Sponsor-Prüfperson ist dafür verantwortlich, ein professionelles, unabhängiges Monitoring zu organisieren.

Alle mit dem klinischen Versuch im Zusammenhang stehende Originalunterlagen, einschliesslich Patientenakten, Aufzeichnungen sowie Labor- und medizinische Testresultate müssen beim Monitoring eingesehen werden können. Der Monitor überprüft CRFs und Einwilligungserklärungen der Versuchsteilnehmer. Mittels der oben genannten Unterlagen wird die Korrektheit der Daten verifiziert.

Art und Häufigkeit der Monitoring-Visiten wird in einem separaten Monitoring Plan definiert.

### **2.13.4 Audits und Inspektionen**

Um die Durchführung des klinischen Versuchs gemäss GCP-Richtlinien zu überprüfen, können Audits oder Inspektionen durch die Behörden (Swissmedic, unabhängige EK) durchgeführt werden. Der Auditor/Inspektor erhält Zugang zu allen medizinischen Aufzeichnungen, versuchsrelevanten Dokumenten und Korrespondenz, sowie Einverständniserklärungen der Versuchsteilnehmer.

Die Prüfperson gewährleistet, dass die für das Audit/Inspektion verantwortlichen Personen Zugang zu Krankenakten erhalten und dass alle aufkommenden Fragen beantwortet werden. Alle involvierten Personen behandeln die Daten der Versuchsteilnehmer streng vertraulich.

### **2.13.5 Vertraulichkeit und Datenschutz**

Ein direkter Zugang zu den Quelldokumenten des klinischen Versuchs wird im Rahmen des Monitorings, bei Audits und Inspektionen gewährt.

### **2.13.6 Aufbewahrung von biologischem Material und gesundheitsbezogenen Personendaten**

Alle gesundheitsbezogenen Personaldaten werden im automatisch gesicherten online Bearbeitungssystem REDCap® registriert.

Quelldaten werden im REDCap® als Identifier gekennzeichnet und werden bei der Analyse entfernt. Quelldaten sind in der Krankengeschichte des Patienten weiterhin ersichtlich.

## **2.14 PUBLIKATION**

Der Sponsor wird nach der statistischen Analyse jede Anstrengung unternehmen, die Daten dieses klinischen Versuchs in einem medizinischen Journal zu veröffentlichen.

## **2.15 FINANZIERUNG UND UNTERSTÜTZUNG**

Die Studie wird durch den wissenschaftlichen Fonds der Universitätsklinik Balgrist finanziert, um die Unabhängigkeit zu gewährleisten. Der industrielle Partner wird zur Teilfinanzierung angefragt werden.

## **2.16 VERSICHERUNG**

Die Versicherung ist gedeckt durch die "Versicherung für klinische Versuche und nichtklinische Versuche" der Zürich Versicherungs-Gesellschaft AG (Police-Nummer: 15.369.591).

Damit sind alle Schäden, welche im Zusammenhang mit dem klinischen Versuch stehen, abgedeckt. Versuchsteilnehmer müssen sich genau an die Anweisungen des Versuchspersonals halten, um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Weiterhin dürfen sie sich während der klinischen Prüfung nicht ohne Zustimmung/Information der Prüfperson einer anderen medizinischen Behandlung unterziehen (ausgenommen sind Notfälle). Über eine Notfallbehandlung müssen sie die Prüfperson unverzüglich informieren. Bei Auftreten von gesundheitlichen Problemen oder anderen Schäden während oder nach der Versuchsteilnahme ist die Prüfperson zu informieren.

Im Schadenfall erhalten Vertreter der Versicherung ebenfalls über die Prüfperson Einsicht in die medizinischen Daten, jedoch nur soweit dies zur Erledigung des Schadenfalles notwendig ist.

Eine Kopie des Versicherungszertifikates wird im Prüfzentrumsordner abgelegt.

## 2.17 REFERENZEN

1. Berry E, Cuppone M, Porada S, Millner PA, Rao A, Chiverton N, Seedhom BB (2005) Personalised image-based templates for intra-operative guidance. *Proc Inst Mech Eng H* 219(2):111–8
2. Birnbaum K, Schkommodau E, Decker N, Prescher A, Klapper U, Radermacher K (2001) Computer-assisted orthopedic surgery with individual templates and comparison to conventional operation method. *Spine (Phila Pa 1976)* 26(4):365–70
3. Farshad M, Betz M, Farshad-Amacker NA, Moser M (2016) Accuracy of patient-specific template-guided vs. free-hand fluoroscopically controlled pedicle screw placement in the thoracic and lumbar spine: a randomized cadaveric study. *Eur Spine J* 1–12
4. Ferrari V, Parchi P, Condino S, Carbone M, Baluganti A, Ferrari M, Mosca F, Lisanti M (2013) An optimal design for patient-specific templates for pedicle spine screws placement. *Int J Med Robot Comput Assist Surg* 9(3):298–304
5. Goffin J, Van Brussel K, Martens K, Vander Sloten J, Van Audekercke R, Smet MH (2001) Three-dimensional computed tomography-based, personalized drill guide for posterior cervical stabilization at C1-C2. *Spine (Phila Pa 1976)* 26(12):1343–7
6. Hu Y, Yuan Z-S, Kepler CK, Albert TJ, Xie H, Yuan J-B, Dong W-X, Wang C-T (2014) Deviation analysis of atlantoaxial pedicle screws assisted by a drill template. *Orthopedics* 37(5):e420-7
7. Hu Y, Yuan Z, Spiker WR, Albert TJ, Dong W, Xie H, Yuan J, Wang C (2013) Deviation analysis of C2 translaminar screw placement assisted by a novel rapid prototyping drill template: a cadaveric study. *Eur Spine J* 22(12):2770–6
8. Hu Y, Yuan Z, Spiker WR, Dong W, Sun X, Yuan J, Zhang J, Zhu B (2016) A comparative study on the accuracy of pedicle screw placement assisted by personalized rapid prototyping template between pre- and post-operation in patients with relatively normal mid-upper thoracic spine. *Eur Spine J* 25(6):1706–1715
9. Jiang L, Dong L, Tan M, Yang F, Yi P, Tang X (2016) Accuracy assessment of atlantoaxial pedicle screws assisted by a novel drill guide template. *Arch Orthop Trauma Surg* 136(11):1483–1490
10. Kaneyama S, Sugawara T, Sumi M (2015) Safe and Accurate Midcervical Pedicle Screw Insertion Procedure With the Patient-Specific Screw Guide Template System. *Spine (Phila Pa 1976)* 40(6):E341–E348
11. Kim YJ, Lenke LG, Cho SK, Bridwell KH, Sides B, Blanke K (2004) Comparative analysis of pedicle screw versus hook instrumentation in posterior spinal fusion of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 29(18):2040–8
12. Kim YJ, Lenke LG, Kim J, Bridwell KH, Cho SK, Cheh G, Sides B (2006) Comparative Analysis of Pedicle Screw Versus Hybrid Instrumentation in Posterior Spinal Fusion of Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 31(3):291–298
13. Laine T, Lund T, Ylikoski M, Lohikoski J, Schlenzka D (2000) Accuracy of pedicle screw insertion with and without computer assistance: a randomised controlled clinical study in 100 consecutive patients. *Eur Spine J* 9(3):235–40
14. Lamartina C, Cecchinato R, Fekete Z, Lipari A, Fiechter M, Berjano P (2015) Pedicle screw placement accuracy in thoracic and lumbar spinal surgery with a patient-matched targeting guide: a cadaveric study. *Eur Spine J* 24(S7):937–941
15. Liu K, Zhang Q, Li X, Zhao C, Quan X, Zhao R, Chen Z, Li Y (2016) Preliminary application of a multi-level 3D printing drill guide template for pedicle screw placement in severe and rigid scoliosis. *Eur Spine J*. doi: 10.1007/s00586-016-4926-1

16. Lu S, Xu YQ, Chen GP, Zhang YZ, Lu D, Chen YB, Shi JH, Xu XM (2011) Efficacy and accuracy of a novel rapid prototyping drill template for cervical pedicle screw placement. *Comput Aided Surg* 16(5):240–248
17. Lu S, Xu Y-Q, Zhang Y-Z, Li Y-B, Shi J-H, Chen G-P, Chen Y-B (2009) Rapid prototyping drill guide template for lumbar pedicle screw placement. *Chinese J Traumatol = Zhonghua chuang shang za zhi* 12(3):177–80
18. Lu S, Xu YQ, Zhang YZ, Li YB, Xie L, Shi JH, Guo H, Chen GP, Chen YB (2009) A novel computer-assisted drill guide template for lumbar pedicle screw placement: a cadaveric and clinical study. *Int J Med Robot* 5(2):184–91
19. Lu S, Zhang YZ, Wang Z, Shi JH, Chen YB, Xu XM, Xu YQ (2012) Accuracy and efficacy of thoracic pedicle screws in scoliosis with patient-specific drill template. *Med Biol Eng Comput* 50(7):751–758
20. Ma T, Xu Y-Q, Cheng Y-B, Jiang M-Y, Xu X-M, Xie L, Lu S (2012) A novel computer-assisted drill guide template for thoracic pedicle screw placement: a cadaveric study. *Arch Orthop Trauma Surg* 132(1):65–72
21. Merc M, Recnik G, Krajnc Z (2017) Lumbar and sacral pedicle screw placement using a template does not improve the midterm pain and disability outcome in comparison with free-hand method. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. doi: 10.1007/s00590-017-1904-1
22. Owen BD, Christensen GE, Reinhardt JM, Ryken TC (2007) Rapid prototype patient-specific drill template for cervical pedicle screw placement. *Comput Aided Surg* 12(5):303–308
23. Putzier M, Strube P, Cecchinato R, Lamartina C, Hoff E (2014) A New Navigational Tool for Pedicle Screw Placement in Patients with Severe Scoliosis. *J Spinal Disord Tech* 1
24. Radermacher K, Portheine F, Anton M, Zimolong A, Kaspers G, Rau G, Staudte HW (1998) Computer assisted orthopaedic surgery with image based individual templates. *Clin Orthop Relat Res* (354):28–38
25. Richards PJ, George J, Metelko M, Brown M (2010) Spine Computed Tomography Doses and Cancer Induction. *Spine (Phila Pa 1976)* 35(4):430–433
26. Scharf HP, Rüter AH, Pohlemann TH, Marzi IH, Kohn DH GK-P (2011) *Orthädie und Unfallchirurgie*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH
27. Sugawara T, Higashiyama N, Kaneyama S, Takabatake M, Watanabe N, Uchida F, Sumi M, Mizoi K (2013) Multistep pedicle screw insertion procedure with patient-specific lamina fit-and-lock templates for the thoracic spine: clinical article. *J Neurosurg Spine* 19(2):185–90
28. Takemoto M, Fujibayashi S, Ota E, et al (2016) Additive-manufactured patient-specific titanium templates for thoracic pedicle screw placement: novel design with reduced contact area. *Eur Spine J* 25(6):1698–705
29. Wu Z-X, Huang L-Y, Sang H-X, Ma Z-S, Wan S-Y, Cui G, Lei W (2011) Accuracy and safety assessment of pedicle screw placement using the rapid prototyping technique in severe congenital scoliosis. *J Spinal Disord Tech* 24(7):444–50
30. MySpine | Medacta. <https://www.medacta.com/en/usa/medical-professionals/products/spine/myspine-0>. Accessed 22 Jan 2017



### **3 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich im Rahmen dieser Masterarbeit begleitet haben.

Ganz besonders möchte ich Herrn Prof. Dr. med Mazda Farshad und Herrn Dr. med. José Miquel Spirig danken, die meine Arbeit sowohl durch fachliche und persönliche Unterstützung als auch durch intraoperatives Teaching begleitet haben.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinen Eltern Parvin Hosseini und Dr. Amir Golshani bedanken, die durch ihre Unterstützung mein Studium ermöglicht haben.

## 4 Lebenslauf

Name, Vorname                      Golshani, Shayan  
Geschlecht:                          Männlich  
Geburtsdatum:                      07.04.1992  
Heimatort und Kanton              Erlenbach ZH

### Ausbildung:

Primarschule Männedorf (1998-2000, Männedorf ZH)  
Wallisellen International School (2000, Wallisellen ZH)  
German American School (2001, Paolo Alto, California, USA)  
Primarschule Küsnacht (2002-2004, Küsnacht ZH)  
Bilingual Middleschool Zürich (2004-2006, Zürich)  
Freies Gymnasium Zürich (2006-2010, Zürich):  
Kantonale Bilinguale Maturität mit Schwerpunkt Biologie und Chemie  
Medizinstudium (2011-2018, Universität Zürich, Bachelor- und Masterstudium)

## 5 Erklärung

### Masterarbeit

Ich erkläre ausdrücklich, dass es sich bei der von mir im Rahmen des Studiengangs

Masterstudium Medizin

eingereichten schriftlichen Arbeit mit dem Titel

Projektantrag: Patientenspezifische Template-geführte Pedikelinstrumentation versus Fluoroskopie-geführte „Free-hand-technique“ – eine randomisierte prospektive Studie.

um eine von mir selbst und ohne unerlaubte Beihilfe sowie *in eigenen Worten* verfasste Masterarbeit\* handelt.

Ich bestätige überdies, dass die Arbeit als Ganzes oder in Teilen weder bereits einmal zur Abgeltung anderer Studienleistungen an der Universität Zürich oder an einer anderen Universität oder Ausbildungseinrichtung eingereicht worden ist.

### Verwendung von Quellen

Ich erkläre ausdrücklich, dass ich *sämtliche* in der oben genannten Arbeit enthaltenen Bezüge auf fremde Quellen (einschliesslich Tabellen, Grafiken u. Ä.) als solche kenntlich gemacht habe. Insbesondere bestätige ich, dass ich *ausnahmslos* und nach bestem Wissen sowohl bei wörtlich übernommenen Aussagen (Zitaten) als auch bei in eigenen Worten wiedergegebenen Aussagen anderer Autorinnen oder Autoren (Paraphrasen) die Urheberschaft angegeben habe.

### Sanktionen

Ich nehme zur Kenntnis, dass Arbeiten, welche die Grundsätze der Selbstständigkeitserklärung verletzen – insbesondere solche, die Zitate oder Paraphrasen ohne Herkunftsangaben enthalten –, als Plagiat betrachtet werden und die entsprechenden rechtlichen und disziplinarischen Konsequenzen nach sich ziehen können (gemäss §§ 7ff der Disziplinarordnung der Universität Zürich sowie §§ 51ff der Rahmenverordnung für das Studium in den Bachelor- und Master-Studiengängen an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

Ich bestätige mit meiner Unterschrift die Richtigkeit dieser Angaben.

Datum: 08.11.2017

Name: Golshani

Vorname: Shayan

Unterschrift:.....

\* Falls die Masterarbeit eine Publikation enthält, bei der ich Erst- oder Koautor/-in bin, wird meine eigene Arbeitsleistung im Begleittext detailliert und strukturiert beschrieben.